Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum
Steglitz der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie

Mikroangiographische Untersuchung über die Wundheilung im Endotoxinschock

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eva Mitsch
aus Frankenthal
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0048

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum
Steglitz der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie

Mikroangiographische Untersuchung über die Wundheilung im Endotoxinschock

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Eva Mitsch
aus Frankenthal
1985

Referent : Prof. Dr. med. R. Häring
Korreferent : Prof. Dr. med. U. Gross

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. September 1985

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1	Normale Wundheilung	1
1.1.1	Das Verhalten der Gefäße bei der Wundheilung	3
1.2	Störungen der Wundheilung	5
1.3	Die Wundheilung im septischen Schock	6
1.4	Endotoxin	7
1.4.1	Vorbemerkung	7
1.4.2	Struktur der Endotoxine	8
1.4.3	Wirkung der Endotoxine	9
1.5	Mikroangiographie	12
1.5.1	Technik	12
1.5.2	Klinische Relevanz der Mikroangiographie	14
1.6	Fragestellung	15
2.	MATERIAL UND METHODE	16
2.1	Versuchstiere	16
2.2	Endotoxin	16
2.2.1	Letaldosis-Bestimmung	16
2.3	Einteilung in Serien und Gruppen	18
2.4	Operation	20
2.4.1	Anatomie	20
2.4.2	Narkose	23
2.4.3	Operationsverlauf	23
2.5	Mikroangiographie	25
2.5.1	Organperfusion	25
2.5.2	Aufarbeitung der Präparate	27
2.5.3	Herstellung der Mikroangiogramme	27

		Seite
3.	ERGEBNISSE	28
3.1	Makroskopische Veränderungen	28
3.1.1	Serie A	28
3.1.2	Serie B	28
3.2	Gewichtsverlust	29
3.2.1	Serie A	29
3.2.2	Serie B	31
3.3	Mikroangiographie	32
3.3.1	Verlauf der Vaskularisierung bei der Serie A (Kontrollgruppe)	32
3.3.2	Verlauf der Vaskularisierung bei der Serie B (Endotoxinschock-Gruppe)	47
3.3.3	Mikroangiographie der Milz der Serie A	61
3.3.4	Mikroangiographie der Milz der Serie B	62
3.3.5	Mikroangiographie der Leber der Serie A und Serie B	63
4.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	64
4.1	Makroskopische Veränderungen	64
4.2	Körpergewicht	64
4.3	Mikroangiographie	66
4.3.1	Normaler Heilungsverlauf (Serie A)	66
4.3.2	Heilungsverlauf der Serie B (Endotoxinschockgruppe)	68
4.3.3	Diskussion des Gesamtergebnisses	69
5.	ZUSAMMENFASSUNG	71
6.	LITERATUR	72

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1 Normale Wundheilung

Ein zentrales Problem in der Chirurgie sind nach wie vor Wundheilungsstörungen. Bereits Hippokrates (466-377 v.Chr.) unterscheidet eine Heilung der Wunde ohne Eiterung sowie mit Eiterung und Neubildung von Fleisch (30). Im Wesentlichen laufen bei der normalen sowie bei der gestörten Wundheilung dieselben Gewebsreaktionen ab, nur Stärke und Zeitdauer der einzelnen Vorgänge unterscheiden sich (45).
Man unterscheidet eine primäre (Sanatio per primam intentionem) und eine sekundäre (Sanatio per secundam intentionem) Wundheilung. Bei der primären Wundheilung kommt es durch optimal adaptierte Wundränder zu einer weitgehenden restitutio ad integrum. Kommt es hingegen zu Störungen der Gewebsdurchblutung,wie z.B. bei einer Infektion der Wunde, so weichen die Wundränder auseinander, die Lücke wird über eine Entzündung mit Granulationsgewebe gefüllt und es entsteht eine Narbe. Es handelt sich dann um eine sekundäre Wundheilung.
Die Wundheilung erfolgt in 3 Phasen. In der 1. Phase, der Latenzphase, wird durch Gewebsschädigung die Mikrozirkulation im Gewebe gestört, mit nachfolgender Azidose. Das Ziel des Organismus ist es jetzt, einen möglichst schnellen Wundverschluß zu erreichen, um Blut-, Lymph-, Wasser-, Eiweiß-, Elektrolyt- und Wärmeverluste größeren Ausmaßes zu vermeiden. Das Gerinnungssystem wird aktiviert, und durch die Wirkung des fibrinstabilisierenden Faktor (F XIII) wird das Fibrin in seine unlösliche Form (Fibrin I) überführt. Serotonin, Adrenalin und Thromboxan A (Prostaglandinmetabolit) unterstützen die Blutgerinnung durch Vasokonstriktion und bewirken durch die Permeabilitätserhöhung eine Exsudation.

Angefallene Gewebetrümmer werden am Ende dieser exsudativen Phase von chemotaktisch angelockten Granulozyten und Makrophagen beseitigt.
Der endgültige Wundschluß erfolgt dann in der 2. Phase, der Proliferationsphase. Es wandern Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten in das Wundgebiet. Durch die Wirkung des Fibronectins und anderer Proteasen (6) kommt es zu einer Proliferation von Fibroblasten mit Ausbildung von Granulationsgewebe. Zusätzlich entstehen die Keratine als Gerüsteiweiß der Epidermis und der Chalone, durch die das Zellwachstum bei Berühren der Wundränder gehemmt wird.
Die 3. Phase, die Reparationsphase, ist geprägt durch massive Faserbildung, der Kollagensynthese, deren Höhepunkt um den 12. - 14. Tag erreicht wird. Es entsteht eine feste Narbe. Das stark in das Wundgebiet eingesprossene Kapillarsystem wird durch die Kollagenfasern zusammengedrängt und durch die von der Kapillarwand ablösenden verdickten Endothelzellen teilweise verstopft, wodurch eine Devaskularisation eintritt (weiße Narbe). Durch Wasserentzug schrumpft das Gewebe bis auf 30 % zusammen und wird von den Wundrändern her epithelialisiert (5). Bei normalem Verlauf der Wundheilung ist nach etwa 3 - 4 Wochen eine vollständige Regeneration des Gewebes zu erwarten.

1.1.1 Das Verhalten der Gefäße bei der Wundheilung

Ein wesentlicher Vorgang bei der Wundheilung ist die "Frühentzündung" (36). Er besteht darin, daß die austretende Blutflüssigkeit zur Entstehung von Plasmin und ähnlichen proteolytischen Fermenten und damit zur Bildung von Peptiden führen, die entzündungserregend wirken können. So z.B. Bradykinin und Kallidin, die gefäßerweiternd und permeabilitätsverstärkend wirken, das wiederum die verstärkte Diapedese von Zellen durch die Gefäßwände zur Folge hat.
Die gefäßerweiternde Wirkung des Histamins und Bradykinins ist notwendig, um die Durchblutung zu fördern, um Baustoffe zur Eiweißsynthese heranzutransportieren (12). Die Durchlässigkeit an den Gefäßen ist notwendig, um Giftstoffe zu eliminieren, und es kommt z.T. durch die eiweißabbauende Fähigkeit des Plasmins und verwandter Fermente im Blut auch zur erforderlichen Wegräumung nekrotischen und zerfallenden Gewebsmaterials.
Die Exsudation von Blutbestandteilen führt außerdem zur Ausbildung des entzündlichen- oder Wundödems (46). Man beobachtet hier eine Aufquellung der Bindegewebsfasern und der Fibrozyten.
Das Ausmaß des Ödems ist vom Ausmaß der Verletzung und der dabei durchtrennten Gefäße und noch mehr vom Ausmaß der Gefäße- und Kapillardilatation und der Permeabilitätssteigerung abhängig. Wobei Dilatation und Steigerung der Permeabilität u.a. durch Histamin, 5-Hydroxytryptamin und Bradykinin ausgelöst werden.
Schoefl und Majno (48) beobachteten bereits frühzeitig nach der Wundsetzung eine gesteigerte Proliferationsaktivität der Kapillarendothelien und der Perithelzellen, die sich als sogenannte Angioblasten in das traumatisierte und ödematös aufgelockerte Gewebe hineinschieben (48).
Koslowski (35) teilt die Morphologie der Wundheilung in 6 Phasen ein:

1. Verschluß der Gefäße in der Umgebung des Defektes
2. Emigration von Zellen aus der Blutstrombahn in den Defekt
3. Proliferation von Kapillaren in den Defekt
4. Beginnende Bildung von jungem kapillarreichen Bindegewebe zwischen den proliferierten Kapillaren
5. Abschluß der Bildung eines Granulationsgewebes
6. Umbildung des Granulationsgewebes in ein vaskularisiertes, zellarmes, faserreiches Narbengewebe.

1.2 Störungen der Wundheilung

Störungen der Wundheilung sind auch bei aseptischen Operationen nicht selten. Nach Block (8) ist jede Wundheilung ein entzündlicher Vorgang. Eine Steigerung der Entzündung wie bei der bakteriellen Infektion, führt genau wie eine Hemmung der Entzündung zu Wundheilungsstörungen, die sich allerdings im klinischen Verlauf und in ihrem Endergebnis unterscheiden. Der physiologische Ablauf der Wundheilung kann durch zahlreiche allgemeine und lokale Faktoren gestört werden.
Zu den allgemeinen Faktoren zählen u.a. Stoffwechselstörungen, Eiweiß- und Vitamin C-Mangel, Anämie, Medikamente, zunehmendes Alter, Hormon- und Strahlentherapie. Lokale Störfaktoren sind neben morphologischen Besonderheiten Fremdkörperreaktionen, Keloidbildung, herabgesetzte Hauttemperatur, mangelnde Blutversorgung, Wunddehiszenz und als schwerwiegendste Komplikation der Wundheilung die bakterielle Infektion. Nach Gierhake (21) sind in der Abdominalchirurgie Heilungsstörungen zu 95 % infektiös bedingt.
Etwa ein Drittel aller frühen Relaparotomien müssen wegen einer postoperativen Peritonitis durchgeführt werden und zwei Drittel aller postoperativen Todesfälle sind die Fole einer Peritonitis.
Die Erreger dieser schweren bakteriellen Infektionen sind in erster Linie gramnegative Bakterien. Die Ursache dafür dürfte in einer kritiklosen und falschdosierten Anwendung von Antibiotika zu suchen sein. Dies führt zur Resistenzentwicklung gramnegativer Stämme und so zu deren Vermehrung und Ausbreitung. Die wichtigsten Erreger sind u.a. Escherichia coli, Proteus, Klebsiellen, Enterobacter und Pseudomonas (1, 18, 38, 41, 43).

1.3 Die Wundheilung im septischen Schock

Der septische Schock ist eine der lebensbedrohlichsten Situationen (74), deren Letalität auch heute noch zwischen 50 % und 80 % liegt (6, 18, 2o, 38, 41, 43, 50). Er ist daher die am meisten gefürchtete postoperative Komplikation. Das Vorstadium eines Endotoxinschocks ist die nicht behandelte, d.h. nicht rechtzeitig erkannte postoperative Peritonitis.

Das Schicksal des Patienten im septischen Schock entscheidet sich weitgehend durch den Zeitpunkt seiner Diagnose, der Erkennung und Beseitigung der Ursache sowie durch die Vielzahl und den Schweregrad der Organkomplikationen (18, 49). Das septisch-toxische Kreislaufversagen, der Endotoxinschock, ist eine durch endotoxinbildende, gramnegative Erreger ausgelöste Sepsis. Durch Toxine freigesetzte, gefäßaktive Amine erzeugen zunächst eine Widerstandserhöhung im peripheren Kreislauf und damit eine Verringerung des venösen Rückflusses. Es folgt eine Störung der Mikrozirkulation mit Verbrauchskoagulopathie. Zu irreversiblen Schockfolgen kommt es durch Ablagerung von Mikrothromben in den parenchymatösen Organen.

Nach Struck (30) zeigen frische Wunden kaum Fibrinbildung, die Wunde bleibt völlig reaktionslos. Durch die mangelnde Blutversorgung des Gewebes ist die Wundheilung blockiert. Im ungenügend durchbluteten Bindegewebe ist nicht nur die für die Bildung des Granulationsgewebes notwendige Zellvermehrung blockiert, sondern auch die Ausbildung des notwendigen Wundödems. Es fehlt außerdem ein wesentlicher Anstoß für die Umwandlung von Fibrozyten zu Fibroblasten und für die Aktivierung adventitieller Zellelemente.

1.4 Endotoxin

1.4.1 Vorbemerkung

Endotoxine sind nach Urbaschek (53) toxische Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien, die ihren Namen der inzwischen überholten Auffassung verdanken, daß bei Zerstörung der Bakterienzellen toxische Bestandteile aus dem Inneren freigesetzt werden. Man weiß inzwischen, daß die Endotoxine in der äußeren Zellwand der Bakterien lokalisiert sind und im Gegensatz zu grampositiven Erregern erst nach Zerfall der Bakterien frei werden.
Endotoxine wurden erstmals vor ca. 45 Jahren von Boivin in Paris isoliert (12). Sie sind im Gegensatz zu den Exotoxinen thermostabil und haben Lipopolysaccharid-Charakter. Erst bei Temperaturen zwischen 180 °C und 200 °C über 2 Stunden wird die chemische Struktur der Endotoxine zerstört.
Eine der biologischen Wirkungen der Endotoxine ist die Pyrogenität. Bereits eine Keimzahl von 15×10^4/kg E. coli, das entspricht einer Endotoxinmenge von 0,0015 µg/kg (49) reichen aus, um Fieber zu erzeugen. Abhängig von der Quantität kann es zu leichtem Fieberanstieg bis zum Endotoxinschock kommen. Mitentscheidend für letzteres ist eine massive Keimvermehrung in relativ kurzer Zeit.
Durch hohe Dosen von Antibiotika können ebenfalls große Mengen von Endotoxin freigesetzt werden (18). Das plötzliche Einschwemmen großer Endotoxinmengen in die Blutbahn bei Antibiotikatherapie kann im Sinne einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion einen Schock auslösen oder verstärken. Die in Tierexperimenten gewonnenen Ergebnisse bezüglich endotoxischer Effekte können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Es bestehen Unterschiede hinsichtlich der Sensibilität und Reaktivität. Der Mensch reagiert am empfindlichsten.

1.4.2 Struktur der Endotoxine

Endotoxine gehören zu den Lipopolysacchariden und haben ein Molekulargewicht von 200 000.

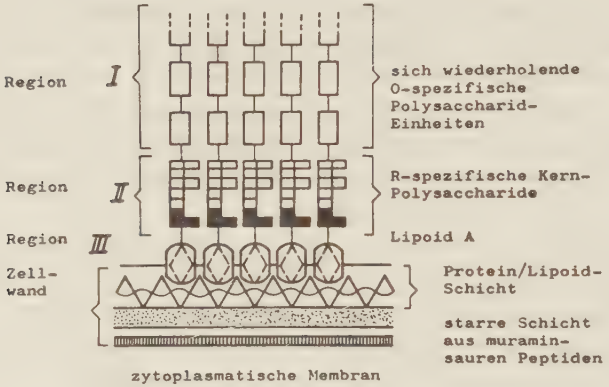

Abb. 1: Lokalisation des Endotoxins in der Bakterienwand, modifiziert nach Henneberg (29)

Das Endotoxinmolekül setzt sich im wesentlichen aus drei Anteilen zusammen. Das in der Zellwand lokalisierte Lipoid A stellt den eigentlichen Träger der toxischen Eigenschaft dar. Die R-spezifischen Kernpolysaccharide und die sich wiederholenden O-spezifischen Polysaccharid-Einheiten sind für die immunologische Wirkung verantwortlich (13, 14, 29). Die verschiedenen gramnegativen Bakterien haben im allgemeinen gleiche R-Kernregionen, jedoch unterschiedliche Strukturen der O-Seitenketten (13, 14).

1.4.3 Wirkung der Endotoxine

Mit zu den frühesten Veränderungen, die durch Endotoxin hervorgerufen werden, gehören neben dem Thrombo- und Leukozytenabfall, die Störungen der Mikrozirkulation. Eine wesentliche Rolle spielen dabei die Mediatoren Histamin und Serotonin, die zu den bekannten Gefäßwandveränderungen führen. Sie werden aus den perivaskulär gelegenen Mastzellen von Lunge, Magen, Dünndarm und Pankreas sowie aus Thrombo- und Leukozyten freigesetzt (17, 36).
In einer Untersuchung von Urbaschek (53) wurde festgestellt, daß bei Anwesenheit bereits geringer Mengen Endotoxin die Wirkung von Histamin und Serotonin um das zehnfache gesteigert wird. Es kommt dabei zu schweren Störungen der terminalen Strombahn und zu ausgeprägten Mikroblutungen.
Eine der wichtigsten Störungen in der terminalen Strombahn ist die Verlangsamung des Blutstroms. An den Gefäßwänden der kleinen Venolen und Kapillaren haften vermehrt Granulozyten. Diese blockieren temporär oder auch permanent den Blutstrom. Es kommt zur Aggregation von Erythrozyten ("blood-sludge"). Außerdem werden durch Endotoxinwirkung gerinnungsaktive Substanzen aus den Endothelzellen freigesetzt (43). Thromboplastinähnliche Substanzen aus Leukozyten aktivieren das intravasale Gerinnungssystem (39) und es kann zur generalisierten Mikrothrombosierung in der Kreislaufperipherie kommen.

Außer diesen, in der Frühphase beobachteten Endotoxin-Wirkungen, kommt es in der Spätphase zu Stoffwechselveränderungen. Es wurde eine glykolytische und gluconeogenesehemmende Wirkung des Endotoxins beobachtete (43), die zu einem Laktatanstieg und einem Glucoseabfall führt. Außerdem wurde in einer Untersuchung von Urbaschek (43) ein Anstieg der alkalischen Phosphatase nach Endotoxingabe beobachtet, der sowohl auf die hepatotoxische Wirkung der Endotoxine wie auf die degranulierten wandständigen Granulozyten in der terminalen Strombahn zurückzuführen sein kann.

Zusammenfassend kann man folgende Veränderungen durch Endotoxin in der Gefäßwand perivaskulär und intravaskulär beobachten:

1. Verlangsamung des Blutstromes
2. Degranulation der perivaskulären Mastzellen
3. Granulozytose
4. Ablagerung von Granulozyten an die Gefäßwand
5. Abnahme der Plastizität der Granulozyten und Erythrozyten
6. Sludge-Phänomen
7. Mikrothrombenbildung

In einer Untersuchung von Mc Grath und Stewart (42) waren nach Endotoxingabe fast alle Endothelzellen schwer geschädigt. Die auffälligsten Veränderungen waren verzerrte Zellkerne, vermehrte Kernvakuolen und fehlende Kerne. Die Frühphase des Endotoxinschocks ist primär durch peripher-vaskuläre Veränderungen geprägt, während Gerinnungsstörungen und Thrombozytenaggregation erst in der Spätphase für die Mikrozirkulationsstörungen verantwortlich sind.
Neben Mikrozirkulationsstörungen und Endothelzellveränderungen, kommt es auch zu einem primären Versagen der Makrozirkulation.
Durch Verlagerung von Flüssigkeit vom intravasalen in den interstitiellen Raum entsteht ein hypovolämischer Schock.
In der Spätphase des Schocks führt der Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks zu einer generalisierten Minderdurchblutung. Daraus resultiert eine renale und respiratorische Insuffizienz.
Endotoxine sind nach Lundsgaard-Hansen (41) präglomeruläre Vasokonstriktoren, die auch bei noch relativ gut erhaltenem Blutdruck eine Oligurie oder Anurie bedingen können. Es kann zu Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt, Ikterus

bei Leberzerfall und petechialen Hämorrhagien kommen. Durch die intravasale Gerinnung wird das RES belastet und somit die Elimination der Endotoxine vermindert (1).
Bedeutend ist auch die dosisabhängige Wirkung des Endotoxins auf das Immunsystem. Es kann sowohl direkt als auch indirekt über Mediatoren das Komplementsystem aktivieren (17, 24, 54).
Wie man am Abfall der Immunglobuline direkt erkennen kann (17), bewirken niedrige Endotoxindosen eine Stimulation der B-Lymphozyten, hohe Dosen eine Immun-Suppression.

1.5 Mikroangiographie

1.5.1 Technik

Bereits 2 Jahre nach Entdeckung der Röntgenstrahlen, benutzten Heykock und Neville 1897 Röntgenstrahlen zu mikroskopischen Studien dünner Gewebe.
1913 bis 1925 wurde von Goby der Begriff Mikroradiographie geprägt (15). In den folgenden Jahren hat sich die Mikroradiographie in zwei Richtungen entwickelt. Einmal zur Quantifizierung von Zellmassen und zum anderen zur qualitativen Untersuchung von biologischen Systemen, vor allem mit Kontrastmittel. Theoretische Grundlagen der Mikroröntgenographie wurden erstmals 1930 von Dauviller veröffentlicht. Er experimentierte jedoch in erster Linie mit Pflanzen und kleinen Tieren (9).
Bereits 1935 waren Gretschischkin und Priwes in Leningrad in der Lage, kleine Blutgefäße in Knochen mit Hilfe der Mikroradiographie-Technik sichtbar zu machen (15). Sie benutzten dabei das Kontrastmittel Thorotrast.
Fast gleichzeitig, 1936, veröffentlichten Lamarque und Sievert eine ausführliche Beschreibung der neuen Methode (9). Lamarque, der eigens eine Röntgenröhre für sehr weiche Röntgenstrahlen konstruiert hatte, forderte die Anwendung feinkörniger Emulsionen und zeigte schöne, sogenannte Historöntgenogramme. Die Mikroradiographie-Technik mit Thorotrast wurde dann 1944 in Kiew von F. Bohartyrschuk (9) weiter ausgebaut. In seinem Aufsatz "Über Ergebnisse der Mikroröntgenographie" (9) beschreibt er zwei Wege der Mikroröntgenographie, die direkte und indirekte Methode zur Objektabbildung. Wobei bei der direkten Methode der Objekt-Platte-Abstand verößert bzw. der Objekt-Antikathodenfokus-Abstand verkleinert wird und so eine zwar größere, aber unscharfe Abbildung entsteht.
Die zweite von ihm beschriebene, nämlich indirekte Methode, ist die heute gebräuchlichere. Dabei wird eine Röntgenaufnahme des Objekts angefertigt, die anschließend mikroskopisch

vergrößert wird.
Er arbeitet mit einer Bucky-Röhre, da er sehr weiche Röntgenstrahlen zur Darstellung der Mikrostrukturen benötigte. Er beschreibt detailliert die geometrische Ursache der Schärfe und Unschärfe, d.h. je dichter die Schicht, desto größer der Summationseffekt. Daraus resultiert die heute noch gültige Grundforderung, je mehr vergrößert wird, desto dünner muß die Schicht sein, d.h. Schichten von 0,1 mm Dicke sollten nicht mehr als 20fach vergrößert werden. Von ihm ist auch die Forderung nach kleiner Korngröße der Emulsionsschicht. Je feinkörniger die Emulsionsschicht ist, desto länger wird die Röntgenfilmexpositionszeit, desto schärfer werden dafür die Vergrößerungen.
1949 veröffentlichten Barclay und Bentley "The Vascularisation of the Human Stomach" (3) und wiesen die arteriovenösen Anastomosen im submukösen Gefäßplexus und deren Kontrolle durch das autonome Nervensystem nach. Schließlich führte 1953 Bellmann (7) in Schweden den Begriff "Mikroangiographie" ein und benutzte später zur Darstellung von Vasokonstriktion und Vasodilatation in Hautgefäßen das Kontrastmittel Mikropaque. Es handelte sich dabei um ein Bariumsulfat.
Die notwendigen technischen Voraussetzungen für eine gute mikroangiographische Untersuchung sind demnach die richtige Wellenlänge der Röntgenstrahlen für die jeweils unterschiedlichen Arten von zu untersuchendem Material. Grob kann man sagen, je höher die Auflösung sein soll, desto dünner muß die Schichtdicke sein und desto weicher die Röntgenstrahlen.

Bei der Blutgefäßdarstellung ist eine relativ dicke Schicht notwendig, damit die Gefäße nicht angeschnitten werden. Chang und Trembly (15) fordern für eine Schichtdicke von 0,1 - 0,3 mm eine Röntgenbestrahlung von 10 - 20 KV.
Was das Kontrastmittel betrifft, so kann man im allgemeinen sagen, je höher das Molekulargewicht, desto besser ist der Kontrast, und je kleiner die Partikelgröße ist, desto besser sind die Kapillaren gefüllt.

1.5.2 Klinische Relevanz der Mikroangiographie

Durch die Mikroangiographie war eine Möglichkeit gewonnen, die Mikrogefäßarchitektur bei normalen und pathologisch veränderten Organen zu erfassen (3, 4).
Es wurden Heilungsvorgänge bei Frakturen, bei Sehnentransplantationen, an Haut, Knorpel und am Peritoneum mikroangiographisch untersucht (22, 23).
Auch die Heilung von Anastomosen im gastrointestinalen Bereich wurde von zahlreichen Autoren mikroangiographisch untersucht (31, 34, 37, 40).
Herzog (31) und John (34) zeigten in ihren Experimenten die Überlegenheit der einreihigen Naht auf Stoß gegenüber allen anderen Nahttechniken.

1.6 Fragestellung

Die Tatsache, daß für postoperative Wundheilungsstörungen in erster Linie bakterielle Kontamination in Frage kommt, ist unbestritten.
Ungeklärt ist bisher, welche Veränderungen bezüglich der Wundheilung nach überstandenem septischen Schock auftreten.

Diese Arbeit ist ein Versuch, anhand von Tierexperimenten die Auswirkung eines septischen Schocks auf die Wundheilung zu untersuchen. Es wurde dafür das Modell des Endotoxinschocks gewählt. Die Regeneration der durch Operation und Endotoxinschock geschädigten Kapillaren soll in den entscheidenden 21 postoperativen Tagen mikroangiographisch dargestellt und die unterschiedliche Revaskularisation im Bereich von Gastrotomiewunden bei Ratten mit und ohne Endotoxinschock aufgezeigt werden.
Es handelt sich hier um operativ gesetzte chirurgische Wunden, die durch Nähte adaptiert werden und somit der primären Wundheilung zuzuordnen sind.
Die Dosierung des Endotoxins wird so gewählt, daß bei zusätzlicher Operation ca. 45 % der Versuchstiere im Endotoxinschock versterben.
Der Verlauf der Wundheilung soll anhand der Vaskularisation mikroangiographisch untersucht werden.
Leber und Milz werden ebenfalls mikroangiographisch dargestellt, um eventuelle, durch den Endotoxinschock verursachte, mikroangiographische Veränderungen aufzuzeigen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Sprague-Dawley-Ratten verwendet, die mit Altromin^{R}-Fertigfutter (Firma Altrogge) ernährt wurden, Wasser ad libitum erhielten und ein Gewicht zwischen 205 g und 447 g hatten. Die Tiere wurden in klimatisierten Räumen bei natürlichem Tag-Nacht-Rhythmus gehalten.

2.2 Endotoxin

In allen Versuchen wurde das Escherichia coli-Endotoxin O55 : B 5, Kontroll 675383 (Lipopolysaccharide W), DIFCO, Laboratories Detroit, Michigan, USA, benutzt. Es wird nach einer Modifikation der Phenol-Extraktionsmethode von Westphal und Jann (55) isoliert und anschließend chromatographisch gereinigt. Alle Lipopolysaccharid-Präparationen sind frei von kontaminierenden Nukleinsäuren und Eiweiß. Das verwandte E. coli-Endotoxin O55 : B 5 enthielt 40,3 % Carbohydrat, 1,9 % 2-Keto-3-Desoxyoctonat, 3,6 % Phosphat, unter 1 % Protein und unter 1 % Nukleinsäuren.

2.2.1 Letaldosis-Bestimmung

Es wurde zunächst die von Bauknecht (5) ermittelte 50 % Letaldosis von 11,8 mg pro kg KG (siehe Abb. 2) übernommen. Dieser relativ hohe Wert konnte dann aber nicht angewandt werden, da bei zusätzlicher Operation 50 % der Tiere bei einer Dosis von 4 mg/kg Endotoxin intraperitoneal im Schock verstarben.

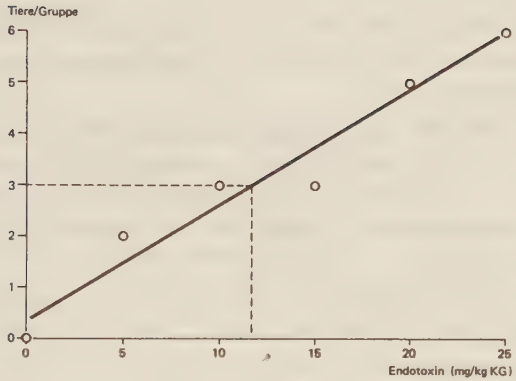

Abb. 2: Beziehung zwischen der Letalität von Ratten und der Menge von E. coli-Endotoxinen (Lipopolysaccharid O55 : B 5) in mg, bezogen auf kg KG in 0,9 %iger NaCl-Lösung, aufgelöst auf 1 ml nach Bauknecht (5)

2.3 Einteilung in Serien und Gruppen

Es wurden 2 Serien gebildet, Serie A und Serie B. In beiden Serien soll der Heilungsverlauf einer Wunde mikroangiographisch untersucht werden. Es wurde sowohl eine Wunde im Bereich der glandulären als auch der aglandulären Zone des Magens gesetzt (siehe Anatomie des Rattenmagens, Kap. 2.4.2).
Somit war es möglich, die Vaskularisierung im Bereich der Schleimhaut von den übrigen Magenwandschichten besser zu beurteilen.
Die Tiere der Serie A wurden nur operiert, den Tieren der Serie B wurde zusätzlich 4 mg/kg KG Endotoxin verabreicht.
Jede Serie wurde in 7 Gruppen unterteilt, die den jeweiligen postoperativen Tagen - 3, 4, 5, 6, 9, 14 und 21 - entsprachen.
Die Anzahl der Tiere wurde so gewählt, daß pro Gruppe zwischen 3 und 5 Tiere vorhanden waren. In Serie B wurde ungefähr die doppelte Menge von Tieren der Serie A operiert, da in Serie B eine höhere Letalität zu erwarten war. Insgesamt wurden 68 Tiere operiert, wovon 22 zur Serie A gehörten, d.h. ohne Endotoxin mikroangiographiert wurden, und 46 Tiere kamen zur Serie B, d.h. ihnen wurde postoperativ Endotoxin verabreicht.
Es wurden aus operationstechnischen Gründen immer mehrere Tiere pro Tag operiert, wobei die Einteilung nach einer Randomisations-Liste vorgenommen wurde. So war die Zufälligkeit bei der Zuteilung der Tiere zu den Gruppen gewährleistet.

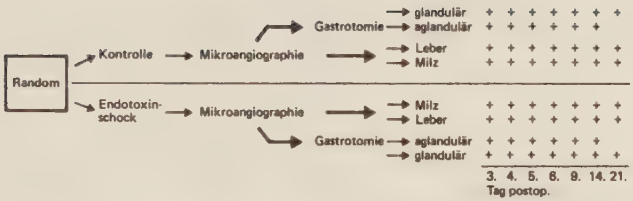

Abb. 3: Schema zur Versuchsanordnung

2.4 Operation

2.4.1 Anatomie

Der Magen der Ratte zeigt eine deutliche Zweiteilung (16, 26, 28, 47), 1. den aglandulären Vormagen und 2. den glandulären Drüsenmagen.

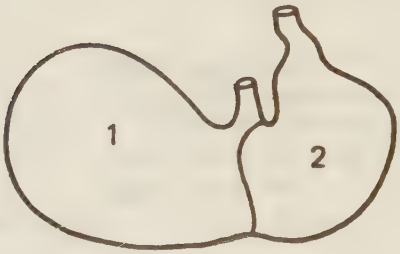

Abb. 4: Anatomie des Rattenmagens nach Greene (26):
1 Vormagen mit Ösophagus
2 Drüsenmagen mit Pylorus

Der Vormagen (siehe Abb. 4:1), der ca. zwei Drittel des Magens einnimmt, ist ein großer Blindsack, der dünnwandig und fast durchscheinend grauweiß aussieht. Der Drüsenmagen (siehe Abb. 4:2) ist der eigentlich sezernierende Teil des Magens. Er ist klein, pylorusnah gelegen, dickwandig und von gelblich-rötlicher Farbe. Das Volumen des Rattenmagens beträgt bei normalem Füllungsdruck ca. 4 - 7 cm^3.

Die Einmündungsstelle des Ösophagus liegt im Vormagen und hat eine grau-weiße glatte Schleimhaut, während der Drüsenmagen eine wulstige, längs gefaltete Schleimhaut hat. Beide Teile sind durch eine 2 mm hohe "margo plicatus" (Grenzfalte) scharf getrennt. Die Muskulatur (aus einer Quer- und einer Längsschicht bestehend) ist am Vormagen wesentlich schwächer ausgebildet.
Histologisch lassen sich am Rattenmagen 4 Zonen unterscheiden (16, 25):

1. Der Ösophagus und der Vormagen (b) sind mit geschichtetem und verhornendem Plattenepithel ausgekleidet; Drüsen fehlen vollkommen.

2. Die Kardia (a) hat eine relativ große Ausdehnung an der Kurvatur. Die Schleimhaut ist ca. 40 - 50 µ dick, die Drüsentubuli sind englumig und tragen Zylinderepithel.

3. Angrenzend von der Margo plicatus (c) bis zur Pyloruszone (e) liegt die Fundusdrüsenregion (d). Sie nimmt die große Kurvaturseite ein. Hier finden wir Haupt- und Belegzellen, je weiter man von der Kardia entfernt ist.

   Zwischen Fundus (d) und Pyloruszone (e) ist bei Ratten eine Intermediärzone, d.h. eine Zone ohne Hauptzellen zu finden.

4. Schließlich die stark geschlängelte Pylorusdrüsenzone (e).

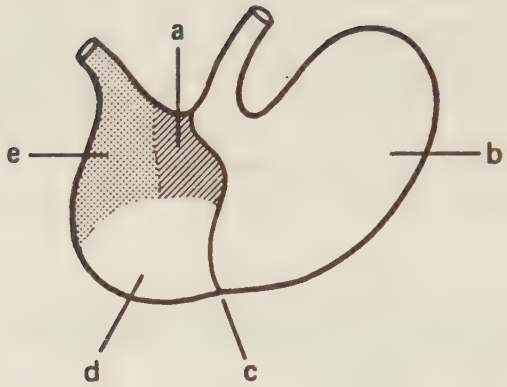

Abb. 5: Anatomie des Rattenmagens:
a = Kardia
b = Vormagen mit Ösophagus
c = Margo plicatus
d = Fundus
e = Pyloruszone

Im drüsenlosen Vormagen bleibt das mit Speichel durchsetzte Futter eine gewisse Zeit der Amylase ausgesetzt, während im Drüsenmagen die Pepsin- und HCL-Wirkung im Vordergrund steht. So kann die stärkespaltende und eiweißspaltende Verdauung lange Zeit nebeneinander hergehen (16). Der muskelärmere Vormagen hat im Vergleich zum Pylorus nur eine schwache Peristaltik.
Die Blutversorgung des Magens erfolgt wie beim Menschen aus dem Truncus coeliacus über die A. gastrica sinistra, A. lienalis und A. hepatica bzw. A. gastrica dextra und A. gastroduodenale.

2.4.2 Narkose

Zur Narkose wurden die Tiere in einen mit Äther (Äther zur Narkose, Hoechst-AG) gefüllten Glasbehälter gesetzt. Die so betäubten Tiere wurden gewogen und die Bauchhaut wurde rasiert. Die während der Operation notwendige Narkose wurde durch intraperitoneale Injektion von 5 mg/kg KG Nembutal^{R} (Phenobarbital Natrium, Abbott GmbH) fortgesetzt. Sie hielt in der Regel 1 - 2 Stunden an.

2.4.3 Operationsablauf

Die betäubten Tiere wurden in Rückenlage auf einem Korkbrett fixiert und die Bauchhaut mit Polyvidon-Jod-Propanol desinfiziert.
Der Eingriff erfolgte unter aseptischen Bedingungen. Die Haut wurde im Medianbereich ca. 7 cm lang durchtrennt und dann nach beidseits ca. 1,5 cm lateral von der Faszie freipräpariert. Die Laparatomie erfolgte entlang der Linea alba über eine Länge von 5 cm. Man geht durch die Linea alba, da es hier nur zu geringen Blutungen kommt. Die Wunde wurde mittels Haken gespreizt, der Magen mobilisiert und hervorluxiert. Um eine Austrocknung des Peritoneums zu vermeiden, wurde die Bauchhöhle mit kochsalzgetränkten Kompressen abgedeckt. Danach wurde zunächst im aglandulären Bereich des Vormagens eine ca. 1 cm lange Längsgastrotomie durchgeführt. Die Wunde wurde sofort danach mit fünf Einzelknopfnähten verschlossen (Atraloc^{R} Nadel-Faden-Kombination mit Vicryl^{R} Polyglactin 910; 1/2-Kreis-Rundkörpernadel, resorbierbar, violett, geflochten, synthetisch, RB-1, Stärke 5-0, V 303H).
In gleicher Weise wurde dann im glandulären Teil des Magens verfahren. Die Adaption der Wunden erfolgte mit einer einreihigen, allschichtigen Naht mit submukösen Rückstichnähten.

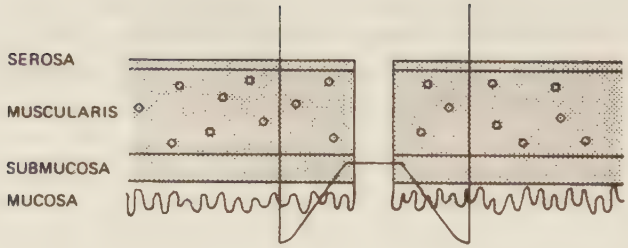

Abb. 6: Einreihige Rückstichnaht nach Gambee (20)

Faszie und Peritoneum wurden gemeinsam durch Einzelknopfnähte mit einem Faden aus Polyglactin 910 der Stärke 3-0 auf Stoß verschlossen. Die Haut wurde fortlaufend mit demselben Material genäht.
Die Operationszeit betrug ca. 25 Minuten pro Tier und der Blutverlust betrug im allgemeinen unter 1 ml.
Die Operationsmethode wurde bei allen Tieren angewandt. Während Serie A nur operiert wurde, wurde den Tieren der Serie B vor Verschluß der letzten Fasziennaht 4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin, gelöst in 0,9 % NaCl-Lösung, in die freie Bauchhöhle appliziert.

2.5 Mikroangiographie

Beschreibung der Methode zur Durchführung der Mikroangiographie:

2.5.1 Organperfusion

Zur Durchführung der Organperfusion wurde die leicht modifizierte Methode von John (34) angewandt.
Die operierten Tiere der Serie A und B wurden am 3., 4., 5., 6., 9., 14. und 21. Tag in der oben beschriebenen Weise zunächst wieder gewogen und in Äthernarkose relaparatomiert.
Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde ein in Äther getränkter Wattebausch in der Hülse einer 20 ml-Plastikspritze über die Schnauze der Tiere gestülpt.
Danach wurden 500 IE Heparin in die Vena cava injiziert.
Die Aorta abdominalis wurde unterhalb des Zwerchfells sorgfältig freipräpariert, angeschlungen und ein Polyäthylen-Katheter nach distal in die Aorta eingebunden. Der untere Körperabschnitt wurde so mit körperwarmer, 0,9 % NaCl-Lösung, der 5000 IE/$_R$ Heparin zugesetzt war, gespült.
Der Abfluß der Spülflüssigkeit erfolgt über die eröffnete Vena portae und Vena cava inferior. Es wurde mit einem konstanten Druck von 100 mmHg ca. 10 - 15 Minuten gespült, bis klare Kochsalzlösung aus den eröffneten Gefäßen kam. Dazu war im allgemeinen eine Perfusionsmenge von 150 ml notwendig. Während des Perfusionsvorganges wurden die Tiere mit einer Überdosis Äther getötet.

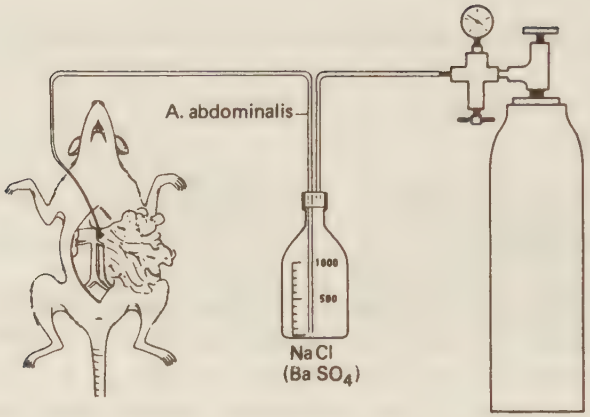

Abb. 7: Schema zur Organperfusion für die mikroangiographischen Untersuchungen

Über den gleichen Spülkatheder erfolgte dann die Kontrastmittelperfusion. Dazu wurde 5 % Bariumsulfatlösung mit einer Teilchengröße von 1 µ (6 % Mikropaque, Fa. Nikolas, Sulzbach/Taunus), der 1000 IE/l Heparin zugesetzt war, verwandt. Diese Lösung hatte sich als kontrastreich genug zur Darstellung der kleinen Gefäße, ohne störende Viskosität, erwiesen. Die Perfusion wurde beendet, wenn auch die kleinen Gefäße prall mit Kontrastmittel gefüllt waren. Dies war in der Regel nach 10 - 15 Minuten und mit einer Menge von 150 ml der Fall.
Während die Perfusion noch andauerte, wurde der Magen im Bereich der kleinen und großen Kurvatur skelettiert und die zu- und abführenden Gefäße ligiert. Danach wurde der Ösophagus im abdominellen Teil und das Duodenum durchtrennt. Außerdem wurde bei allen Tieren die mitperfundierte Leber und Milz entfernt.

2.5.2 Aufarbeitung der Präparate

Um eine Schrumpfung des Magens bei der Fixation zu vermeiden, wurde er zuerst mit physiologischer Kochsalzlösung von Nahrungsresten freigespült. Danach erfolgte die Ligatur im Pylorusbereich und die Auffüllung des Magens mit Formalinlösung. Danach wurde der prall gefüllte Magen am Ösophagus abgebunden und für mindestens 5 Tage in gepufferter Formalinlösung nach Lilly fixiert. Danach wurden jeweils aus der glandulären und aus der aglandulären Gastrotomie zwei Präparate hergestellt und zwar einmal in der Aufsicht und zum anderen in der seitlichen Durchsicht. Das Präparat für die Aufsicht war ca. 2 mm breit und für die Durchsicht ca. 1 mm dick. Die Präparate wurden in Wachs eingebettet. Aus diesem Wachsblock wurden nun wiederum ca. 1,5 mm dicke Scheiben herausgeschnitten.

2.5.3 Herstellung der Mikroangiogramme

Für die Mikroangiographie wurde ein Röntgengerät MTK 140 BE der Firma Müller/Hamburg mit einer Röntgenröhre vom Typ Mon 140 BE benutzt. Das Filmmaterial (high resolution plates, Typ 1a, 4 x 5 inch) wurde von der Firma Kodak geliefert. Die entsprechenden Präparate, jeweils in der Aufsicht und in der seitlichen Durchsicht, wurden im Dunkelraum nebeneinander auf die Fotoplatten gelegt. Danach wurden die Platten in die Mikroangiographieeinheit gebracht und zwei Stunden bei 40 kV und 5 mA belichtet. Die gewählte Spannung und Belichtungszeit waren das Resultat von Vorversuchen. Nach der Belichtung erfolgte die Entwicklung und Fixation der Platten. Die in Originalgröße abgebildeten Mikroangiogramme wurden anschließend mit dem Leitz-Orthoplan-Fotomikroskop ca. 20 mal vergrößert und fotografiert.

3. ERGEBNISSE

3.1 Makroskopische Veränderungen

3.1.1 Serie A

Bei den Tieren der Serie A (Kontrollgruppe) fand man bei jeweils einem Tier vom 5. und 6. postoperativen Tag Hämatome im Bereich der Nierenlage, des Magens und der Laparotomie-Wunde. Bei zwei Tieren vom 4. und 14. postoperativen Tag war es zu Adhäsionen im Magen-Darm-Bereich gekommen.

Von den 22 operierten Tieren starb ein Tier während der Narkose, offensichtlich an Atemlähmung als Narkosefolge. Alle übrigen Tiere tolerierten die Operation sehr gut und erholten sich rasch, wie es sich auch am Gewichtsverhalten zeigte (siehe Kap. 3.2.1).

3.1.2 Serie B

Bei vielen Tieren dieser Serie mit Endotoxinschock, die am 3. postoperativen Tag mikroangiographiert wurden, fand man deutliche Zeichen einer Peritonitis mit Fibrinauflagerung, Verklebungen im Magen-Darm-Bereich und Hämorrhagien am Magen.
Bei zwei Tieren dieser Gruppe sah man Mikroabszesse im Bereich des Pankreas, Infiltrate in der Lunge, bei einem Tier Hämatome an der Magenwand und im Mesenterium, bei einem anderen ein Serom auf der Gastrotomiewunde.
Zwei Tiere hatten deutliche Zeichen einer Blutgerinnungsstörung. Bei fast allen Tieren, die am 3. und 4. postoperativen Tag relaparatomiert wurden, konnte man Zeichen einer akuten Infektion feststellen, Freß- und Trinkunlust, Ta-

chypnoe, Lethargie und Schonhaltung.
Die Tiere des 5. und 6. postoperativen Tages zeigten z.T. Zeichen einer überstandenen Infektion, wie Verklebungen und Verwachsungen im Magen-Darm-Trakt, Serombildungen und infizierte oder geplatzte Hautwunden.
Bei einem Tier vom 14. postoperativen Tag fand man ebenfalls einen Abszeß an der Laparatomiewunde und eine Nahtdehiszenz.

3.2 Gewichtsverlust

3.2.1 Serie A

Während am 3. und 4. postoperativen Tag nur leichte Gewichtsschwankungen nach oben oder unten auftraten, verloren alle Tiere bis zum 5. und 6. postoperativen Tag durchschnittlich 40 g Gewicht. Ab dem 9. postoperativen Tag hatten alle Tiere ihr präoperatives Gewicht um 10 bis 20 g überschritten, am 14. postoperativen Tag durchschnittlich um 40 g und am 21. postoperativen Tag um 88 g.

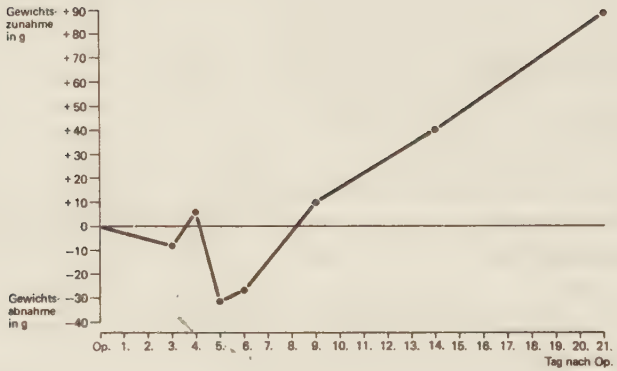

Abb. 8: Gewichtszu- und -abnahme in g (Mittelwert $\bar{x}$) an den verschiedenen postoperativen Tagen (Serie A)

3.2.2 Serie B

Bei allen Tieren dieser Serie fand ein deutlicher Gewichtsverlust bis zum 9. postoperativen Tag statt, wobei der Verlust der 5. postoperativen Gruppe mit durchschnittlich 38 g am größten war. Am 9. postoperativen Tag betrug er noch 31,5 g. Erst ab dem 14. postoperativen Tag hatten die Tiere durchschnittlich 18 g gegenüber dem Ausgangsgewicht zugenommen, am 21. postoperativen Tag durchschnittlich 52 g.

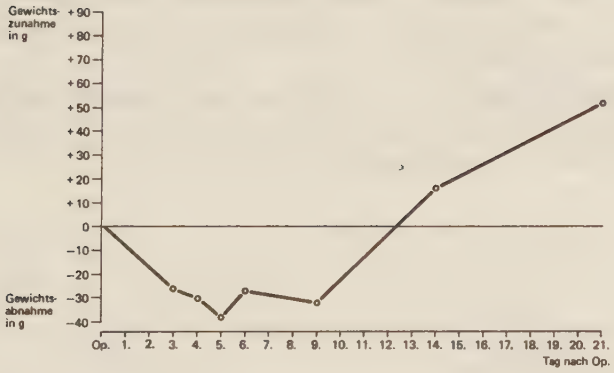

Abb. 9: Gewichtszu- und -abnahme in g (Mittelwert $\bar{x}$) an den verschiedenen postoperativen Tagen (Serie B)

3.3 Mikroangiographie

Im folgenden Kapitel sollen nun die Ergebnisse der mikroangiographischen Untersuchungen dargestellt werden. In der Serie A (Kontrollgruppe) wurden insgesamt 22 Tiere operiert und in der Serie B (Endotoxinschockgruppe) 46 Tiere. Pro postoperativen Tag kamen die Mikroangiogramme von jeweils 3 Tieren zur Auswertung. Außer dem Heilungsverlauf der Gastrotomiewunden, wurde regelmäßig die Milz und die Leber mit untersucht.
Es wurden Mikroangiogramme der Gastrotomiewunden, der Milz und der Leber angefertigt. Um den Heilungsverlauf, d.h. die Vaskularisierung der Schleimhaut genauer untersuchen und differenzieren zu können, wurden die Wunden, wie bereits in Kap. 2.3 erwähnt, in der glandulären und aglandulären Zone des Magens gesetzt.
Die Mikroangiogramme der Milz und der Leber wurden mit der Fragestellung nach Perfusionsveränderungen bzw. Infarzierungen nach dem Endotoxinschock erstellt.

3.3.1 Verlauf der Vaskularisierung bei der Serie A (Kontrollgruppe)

Die folgenden Mikroangiogramme demonstrieren jeweils ein typisches Beispiel des jeweiligen postoperativen Tages aus der Kontrollgruppe (der Serie A). Dargestellt wird jeweils eine mikroangiographische Aufsichtsaufnahme und Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone mit einer ca. 20fachen Gesamtvergrößerung. Danach wird vom gleichen postoperativen Tag eine mikroangiographische Aufsichtsaufnahme und Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone gezeigt. Man sieht die Mikroangiogramme am 3., 4., 5., 6., 9., 14. und 21. postoperativen Tag. Am 21. postoperativen Tag fehlen aber die mikroangiographischen Aufnahmen von der aglandulären

Zone, da bei der Aufarbeitung der Mägen vom 21. postoperativen Tag die Wunde im Bereich der aglandulären Zone makroskopisch so gut verheilt war, daß sie nicht mehr zu sehen war.

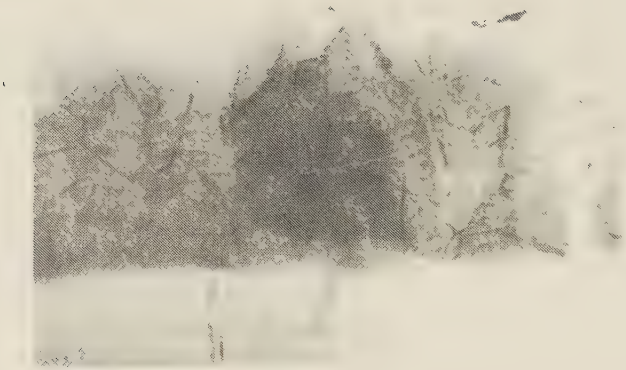

Abb. 10: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone des Magens am 3. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: 20fach. Es ist der Rand der Gastrotomie getroffen. Man sieht am Unterrand eine komplette Unterbrechung der Blutgefäße. Die Gefäße am Rand sind verplumpt.

Abb. 11: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 3. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: 20fach. Hier sieht man ebenfalls eine komplette Unterbrechung der Blutgefäße. Die Mukosa ist nach außen ausgestülpt, die zuführenden Gefäße sind erweitert.

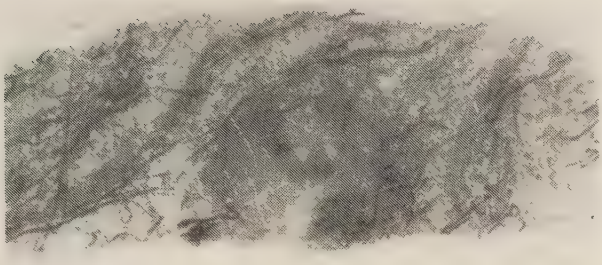

Abb. 12: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme am 3. postoperativen Tag von der aglandulären Zone. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier ist ebenfalls der Rand der Gastrotomie getroffen. Oben sind die Gefäße normal durchgebaut, am Unterrand sind die Gefäße unterbrochen, der Raum dazwischen wahrscheinlich mit Fibrin ausgefüllt. Die Gefäße sind geschlängelt und verplumpt.

Abb. 13: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone vom 3. postoperativen Tag. Hier sieht man ebenfalls die komplette Unterbrechung der Blutgefäße. Man kann zufälligerweise ein großes Hauptgefäß erkennen, wie es sich vor den Wundrändern baumartig aufzweigt. Es sind untereinander Anastomosen vorhanden, die kleine Gefäßneueinsprossungen in Richtung der Wunde abgeben. Eine Überbrückung der Wunde mit Gefäßen hat noch nicht stattgefunden.

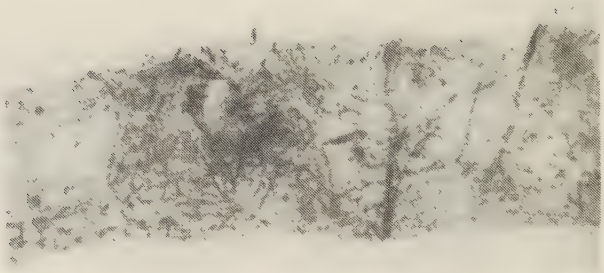

Abb. 14: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone am 4. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Man sieht eine knäuelartige Verdichtung im Bereich der Wunde. Die Gefäße sind erweitert.

Abb. 15: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 4. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Auch hier sind die Gefäße verplumpt, erweitert und geschlängelt, geben aber schon einzelne kleine Gefäßneubildungen in den Wundbereich ab.

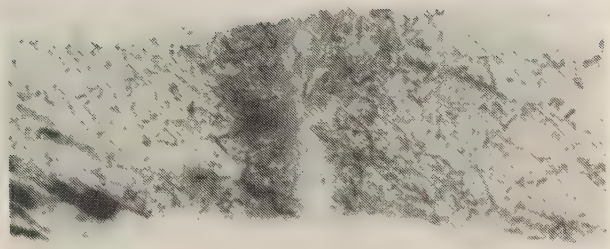

Abb. 16: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme vom 4. postoperativen Tag der aglandulären Zone. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier sieht man auch eine zunehmende Verdichtung der Gefäße im Bereich der Anastomose. Sie sind erweitert, verplumpt. Eine Überbrückung hat noch nicht stattgefunden.

Abb. 17: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone vom 4. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Am linken Seitenrand sieht man eine normale Gefäßarchitektur mit 2 Hauptgefäßen, die sich dann aufzweigen und im Bereich der Anastomose sich knäuelartig verdichten. Die Gefäße verlaufen geschlängelt. Im Serosabereich (Oberrand) scheint sich eine kapilläre Überbrückung anzubahnen.

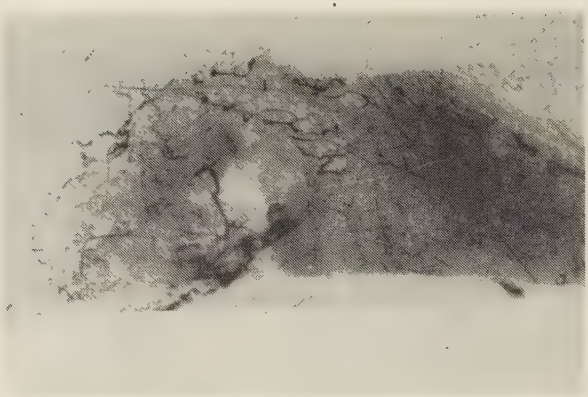

Abb. 18: Mikroangiographische Übersichtsaufnahme am 5. postoperativen Tag der glandulären Zone. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Es ist der Wundrand getroffen. Man sieht am Oberrand die intakte Magenwand, die Gefäße sind hier immer noch erweitert und geschlängelt.

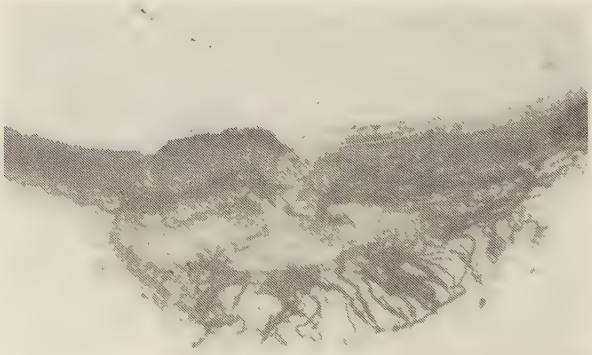

Abb. 19: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 5. postoperativen Tag. Hier sieht man, daß die Mukose langsam überbrückt wird. Auch kann man hier ganz deutlich eine Gefäßverbindung im submukösen Bereich erkennen. Die darüberliegenden kräftigen Gefäße entsprechen dem großen Netz, es ist an dieser Stelle auf der Anastomose adhärent, und man sieht hier die Überbrückung der Anastomose über diesen Netzanteilen.

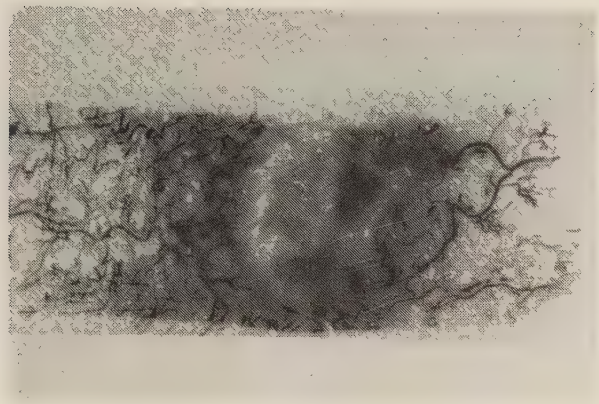

Abb. 20: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 5. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier sieht man das Beispiel für eine schlecht vaskularisierte Wunde. Es findet sich ein noch größerer optisch leerer Bezirk. Die Gefäße sind an den Wundrändern verplumpt. Am Unterrand haben sie schon Kontakt miteinander.

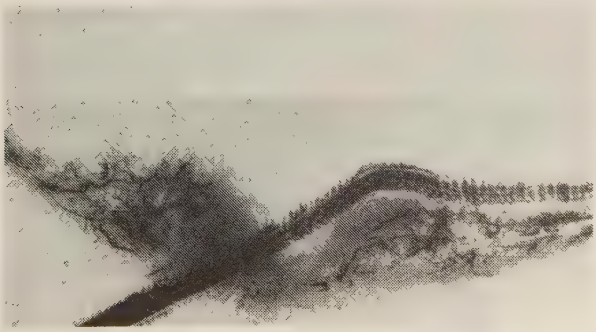

Abb. 21: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone vom 5. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier sieht man, wie die Hauptgefäße sich im Wundbereich aufzweigen, erweitert sind und die einzelnen Gefäße schon Kontakt miteinander bekommen haben, d.h. der Defekt wird teilweise schon überbrückt.

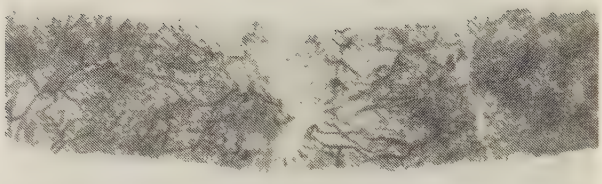

Abb. 22: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme vom 6. postoperativen Tag der glandulären Zone. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier scheint die Wunde im kapillären Bereich schon überbrückt zu sein, d.h. die größeren Gefäße geben schon in dem Bereich der Mukosa Kapillaren ab, die bei der Aufsichtsaufnahme orthograd getroffen werden.

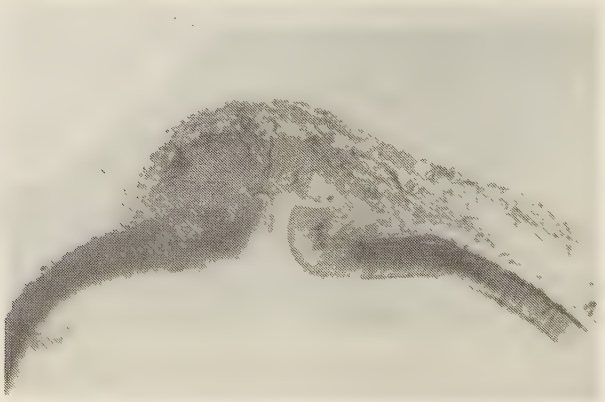

Abb. 23: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme vom 6. postoperativen Tag der glandulären Zone. Im Bereich der Submukosa hat eine Überbrückung stattgefunden. Die Gefäße anastomosieren miteinander.

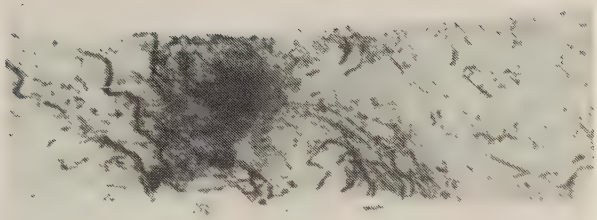

Abb. 24: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 6. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Auf dieser Aufnahme sind die vergröberten und verdichteten Gefäßstrukturen zu sehen, die zum Teil zur Defektüberbrückung geführt haben.

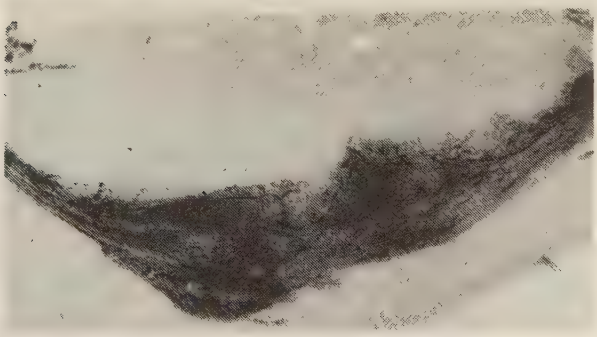

Abb. 25: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone am 6. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier sieht man wieder, wie die Wand im Bereich der Anastomose insgesamt verdickt ist. Es sind viele Gefäße vorhanden, die aus einem Hauptgefäß gespeist werden. Die Gefäße sind erweitert und anastomosieren miteinander.

Abb. 26: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone vom 9. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Es sind nicht mehr so stark verplumpte Gefäße zu sehen im Anastomosenbereich. Der Magen hat eine beginnend normale Gefäßstruktur.

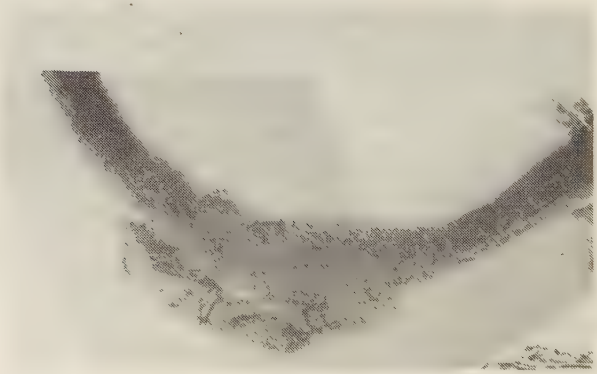

Abb. 27: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone vom 9. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die serosaseitigen Auflagerungen sind in ihrer Vaskularisation deutlich zu sehen. Im submukösen Bereich sind viele geschlängelte Gefäße vorhanden, die miteinander anastomosiert sind. Die Mukosa schiebt sich über den Defekt vor und ist schon etwas vaskularisiert.

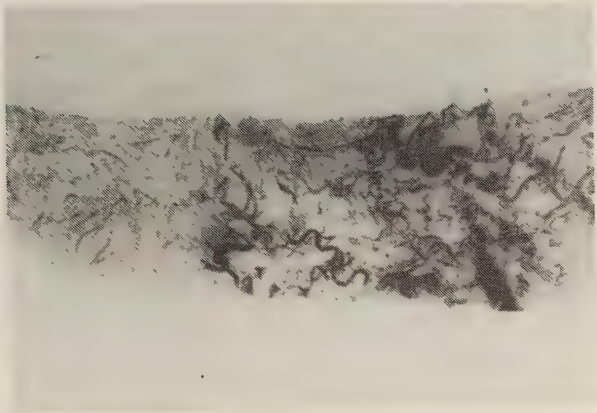

Abb. 28: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone vom 9. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. In dieser Aufnahme wird auch hier noch immer die Gefäßvermehrung und -verdichtung im Anastomosenbereich sichtbar.

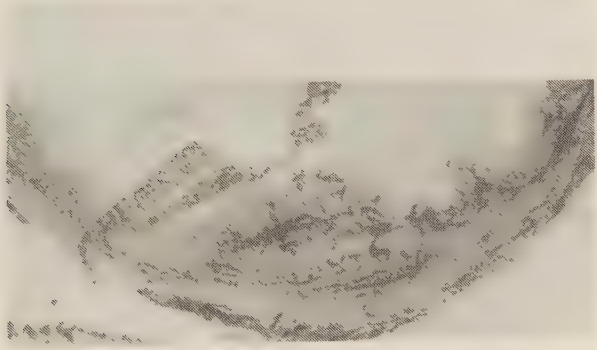

Abb. 29: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone vom 9. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Eine Überbrückung im Bereich der größeren Gefäße hat stattgefunden. Die Gefäße sind immer noch verplumpt und erweitert.

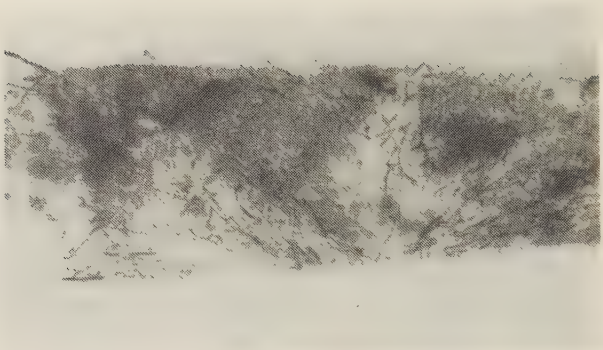

Abb. 30: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone vom 14. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Gute Vaskularisation im Bereich der Schnittlinie. Die Schnittlinie selbst wird von zarten wenigen Gefäßen überbrückt. Eine Vaskularisation der Mukosa ist vorhanden, zu erkennen an den orthograd getroffenen Gefäßen im Bereich der Schnittlinie.

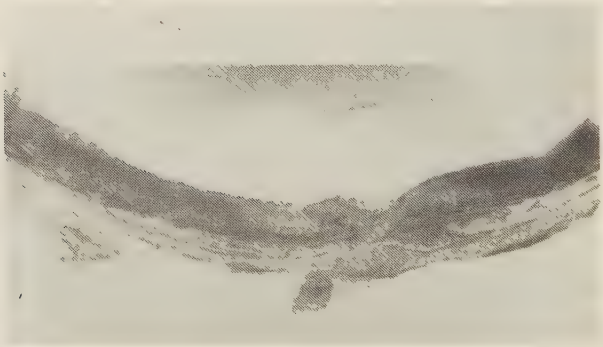

Abb. 31: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme vom 14. postoperativen Tag der glandulären Zone. Hier scheint sich eine normale Struktur der Magenwand anzubahnen. Die Wand insgesamt ist nur mäßig verdickt. Die Gefäße haben Anschluß gefunden, ebenso fängt die Mukosa an, den Defekt zu überdecken.

Abb. 32: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone vom 14. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier findet man immer noch zahlreiche verdichtete Gefäße. Die Gefäße sind nicht mehr so geschlängelt, sondern verlaufen mehr geradlinig und überbrücken am Unterrand z.B. auch schon mit größeren Gefäßen die Schnittlinie.

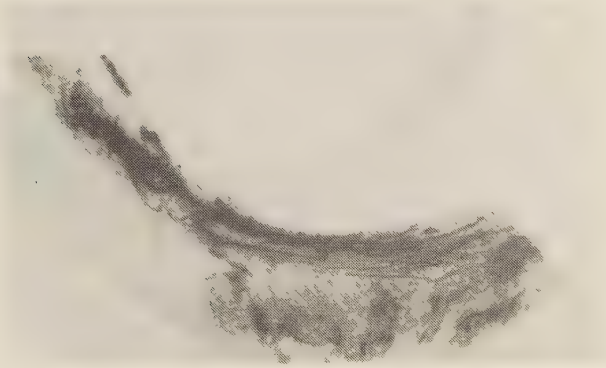

Abb. 33: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme vom 14. postoperativen Tag der aglandulären Zone. Die Schnittlinie ist mehr auf der rechten Seite. Hier, entsprechend der Aufsichtsaufnahme, noch Verdichtung der Gefäße, nicht mehr so knäuelartig, sondern eher gestreckt verlaufend, mit Verbindung der größeren Gefäße über die Schnittlinie.

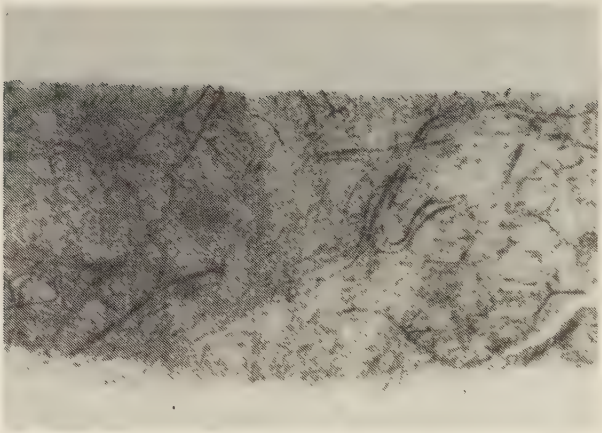

Abb. 34: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone vom 21. postoperativen Tag. Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Der Magen zeigt jetzt wieder nahezu seine normale Gefäßarchitektur, die Gefäße sind zahlreich vorhanden, Knäuelbildungen nur noch wenige. Ebenso scheint die Mukosa den Defekt überbrückt zu haben, zu sehen an den orthograd getroffenen Gefäßen.

Abb. 35: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone vom 21. postoperativen Tag. Es hat eine Überbrückung im Bereich der Submukosa stattgefunden. Ebenso sieht man hier, wie die Mukosa guten Anschluß gefunden hat und die Schnittlinie abdeckt.

3.3.2 Verlauf der Vaskularisierung bei der Serie B (Endotoxinschock-Gruppe)

Die nun folgenden mikroangiographischen Aufnahmen zeigen den Verlauf der Vaskularisation im Bereich der Gastrotomiewunde nach überstandenem Endotoxinschock. Die Tiere haben - wie in dem entsprechenden Kapitel "Operationsablauf" 2.4.3 beschrieben - am Operationstag 4 mg/kg Körpergewicht Escherichia coli-Endotoxin intraperitoneal appliziert bekommen. Von den 4 operierten Tieren gelangten 25 zur Auswertung. Von den 21 Tieren verstarben innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ 13 Tiere. Am 3. postoperativen Tag verstarben 4 und jeweils am 4. und 5. postoperativen Tag je 2 Tiere. Gezeigt werden jeweils wieder exemplarische Beispiel des jeweiligen postoperativen Tages aus der glandulären und aus der aglandulären Zone als Aufsichts- und Seitenansichtsaufnahme mit einer ca. 20fachen Gesamtvergrößerung.

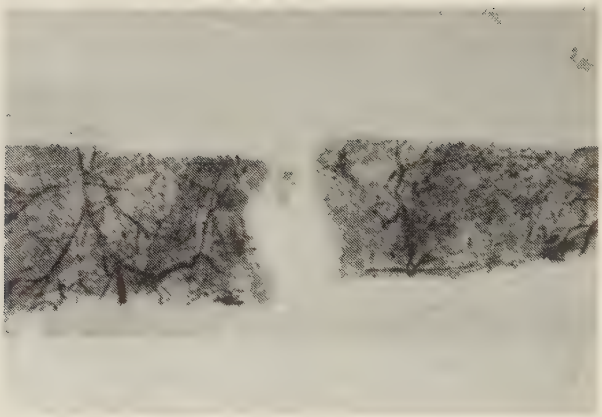

Abb. 36: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone am 3. postoperativen Tag nach erfolgtem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Hier sieht man eine Wundranddehiszenz, die Gefäße zeigen Mikrozirkulationsstörungen. Weiterhin ist die Schleimhaut unregelmäßig angefärbt (wahrscheinlich Hämorrhagien). Eine Gefäßneubildung ist nicht zu sehen.

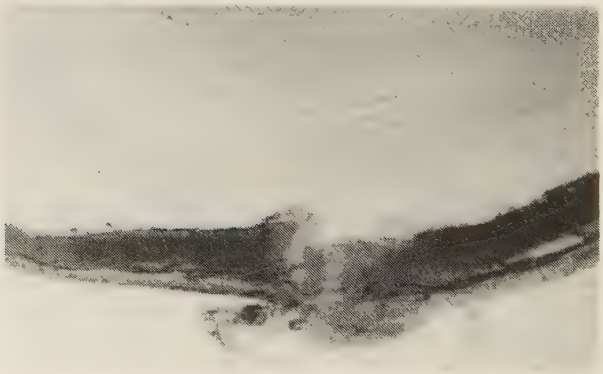

Abb. 37: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 3. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wunde zeigt in der Mitte eine optisch leere Zone, die Schleimhaut ist hyperämisch (stärkere Kontrastmittelanfärbung), die Wand insgesamt verdickt.

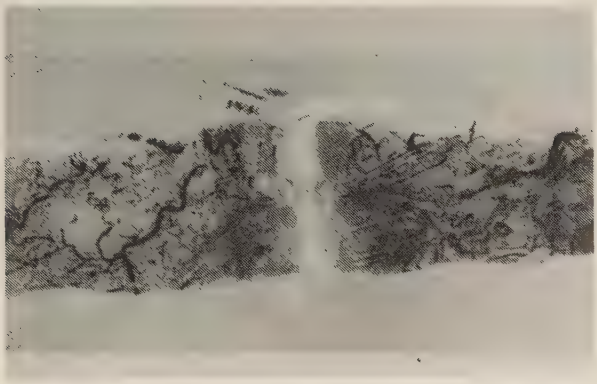

Abb. 38: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 3. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wunde klafft, in der Mitte ist ein optisch leerer Raum. Die Gefäße sind verplumpt, brechen ab. Es sind Mikrozirkulationsstörungen vorhanden.

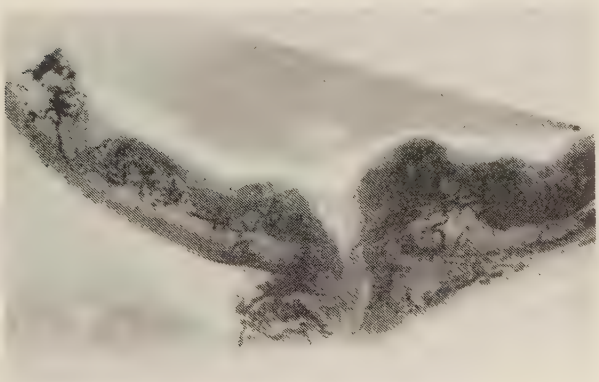

Abb. 39: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone am 3. postoperativen Tag und überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wand des Magens ist insgesamt stark verdickt. Die Gefäße sind nicht nur an der Wunde direkt verplumpt, sondern auch in dem wundferneren Gewebsanteil. Ein Kontakt hat noch nicht stattgefunden. Die Gefäße brechen abrupt ab.

Abb. 40: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone am 4. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Man sieht einen lateralen Wundpol. Unten am Bildrand die normalen Gefäße des Magens, nach oben die Wunde, die auseinandersteht. Die Gefäße brechen abrupt ab. Die Schleimhaut weist unregelmäßige Kontrastfüllungen auf.

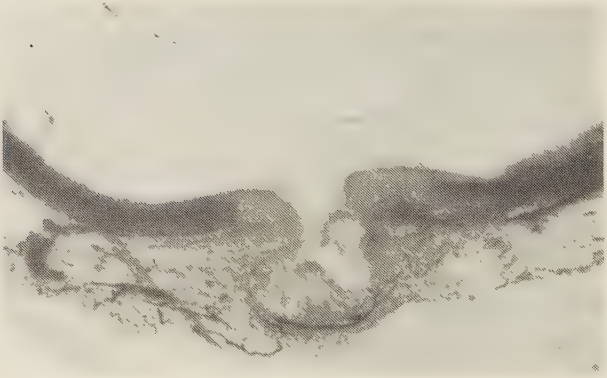

Abb. 41: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone vom 4. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Im Wundbereich klafft der Magen. Die Gefäße brechen weit vom Wundrand schon ab. Es handelt sich um eine mit Netz abgedeckte Insuffizienz. Die Schleimhaut ist an den Wundrändern minderdurchblutet.

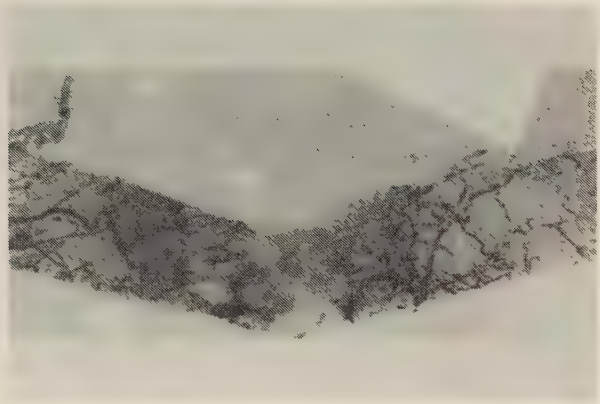

Abb. 42: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 4. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wunde klafft. In der Mitte ist ein gefäßloser Raum. Die Gefäße sind sehr unregelmäßig verplumpt, unregelmäßige Kontrastmittelanfärbung, wahrscheinlich intravasale Gerinnung.

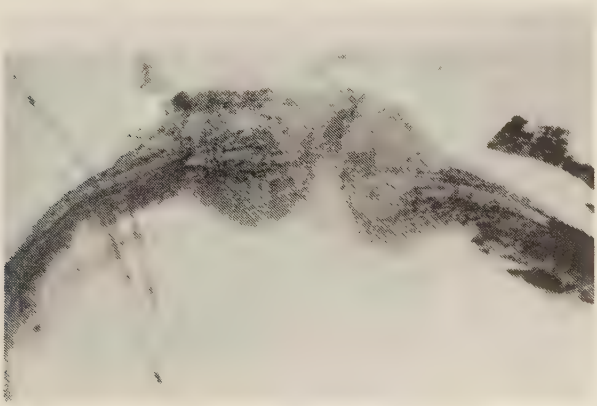

Abb. 43: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone am 4. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die wundfernen Gefäße sind unregelmäßig, zeigen z.T. Extravasate. Die Magenwand ist im Wundbereich verdickt, die Gefäße zweigen sich bizarr auf, sind verplumpt, in der Mitte ein optisch leerer Raum.

Abb. 44: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone am 5. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Gefäße sind weiterhin noch verplumpt und erweitert im Wundbereich. Auf dieser Aufsichtsaufnahme scheinen sie zwar Kontakt gefunden zu haben, aber da es sich um die gleiche Aufnahme handelt, wie bei der Seitenansicht, sind die überbrückenden Gefäße Netz, welches die Insuffizienz überdeckt.

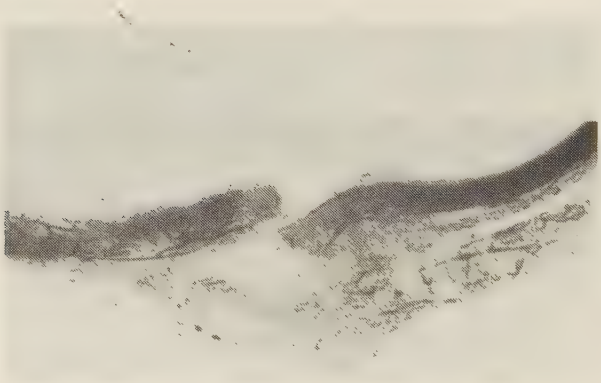

Abb. 45: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 5. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wundränder sind verworfen. Es ist eine Hyperämie der Mukosa vorhanden mit stärkerer Vaskularisation als normal und verplumpten Gefäßen. Die Gefäße beginnen Kontakt zu haben. Darüber ein optisch leerer Raum (wahrscheinlich Insuffizienz, die wiederum von Netz abgedeckt ist).

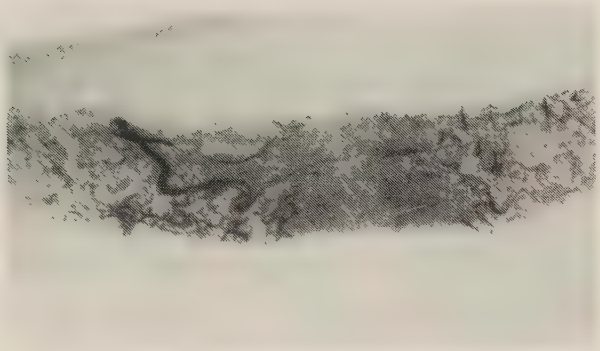

Abb. 46: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 5. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag) Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Gefäße sind immer noch verplumpt und vergrößert, im Bereich der Wunde noch ein optisch leerer Raum mit einer fraglichen Gefäßbrücke.

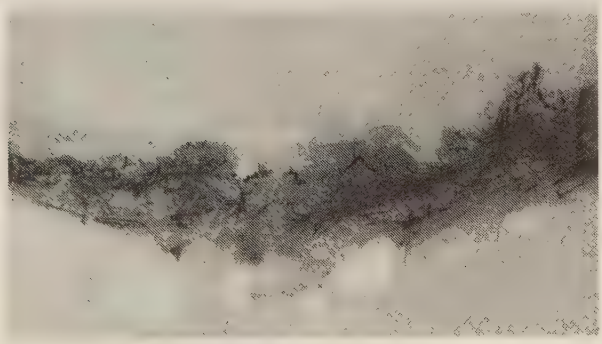

Abb. 47: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone am 5. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Gefäße sind immer noch verplumpt, bizarr geformt, weisen unregelmäßige Kontrastmittelanfärbung in den wundfernen Gebieten auf. Die Wand selbst ist verdickt, aufgeworfen. Ein Kontakt im Bereich der Schnittfläche scheint sich anzubahnen. Die größeren Gefäße geben kleinere Gefäße in den Wundbereich ab.

Abb. 48: Mikroangiographische Aufsichtaufnahme der glanulären Zone am 6. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Schleimhaut ist unregelmäßig angefärbt, in der Mitte ist die Wunde dennoch zu erkennen. Gefäßstrukturen noch vergröbert.

Abb. 49: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 6. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E.coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Gefäße sind noch verplumpt, erweitert, sie zeigen Gefäßknäuel auf. Die gesamte Magenwand ist insgesamt sehr stark verdickt. Im Bereich der Mukosa ist kein Kontakt vorhanden. Im submukösen Bereich geben größere Gefäße kleinere Gefäße ab. Man erkennt eine mit Netz gedeckte Naht-insuffizienz zu einem späteren Zeitpunkt.

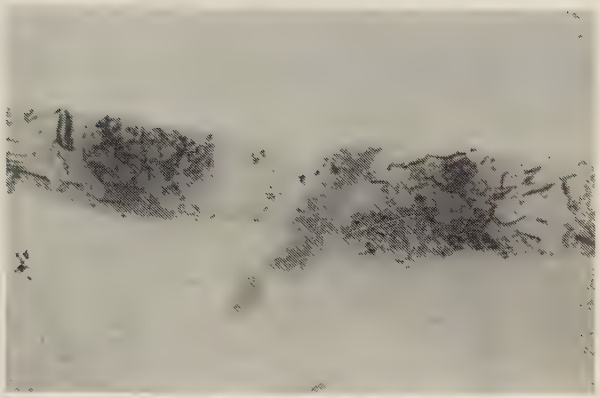

Abb. 50: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 6. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E.coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wundränder klaffen, starke Gefäßverplumpung und Gefäßknäuel mit Lumenunregelmäßigkeiten im Bereich der Wundränder.

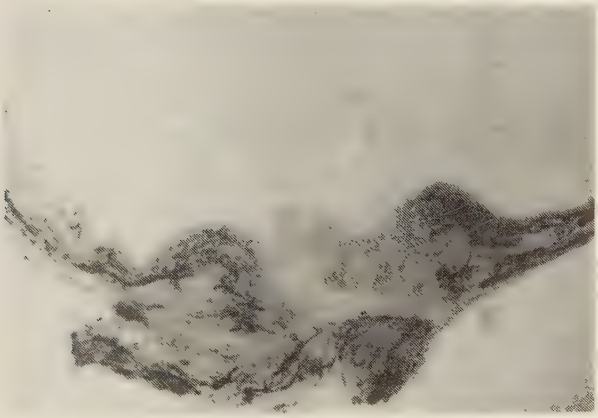

Abb. 51: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone am 6. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E.coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Gefäße sind vermehrt vorhanden. Die Wundränder sind stark verdickt, die Gefäße brechen immer noch abrupt ab. Ein Durchbau hat noch längst nicht stattgefunden. Die Nahtinsuffizienz wird von Netz gedeckt.

Abb. 52: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone am 9. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Gefäße finden Kontakt zueinander, es bestehen z.T. schon Anastomosen. Ebenso scheint die Schleimhaut (orthograd getroffene Gefäße) im Bereich der Wundfläche vorhanden zu sein.

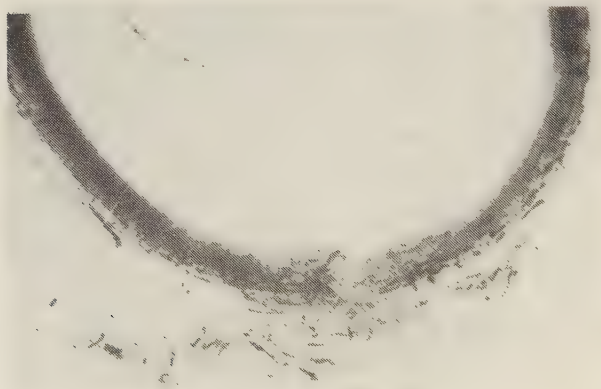

Abb. 53: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 9. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Gefäße haben Kontakt gefunden in der Submukosa. Ebenso scheint die Mukosa sich wieder zu vaskularisieren. Sie weist z.T. größere Gefäße auf. Die Gefäße insgesamt sind noch verplumpt und geknäuelt.

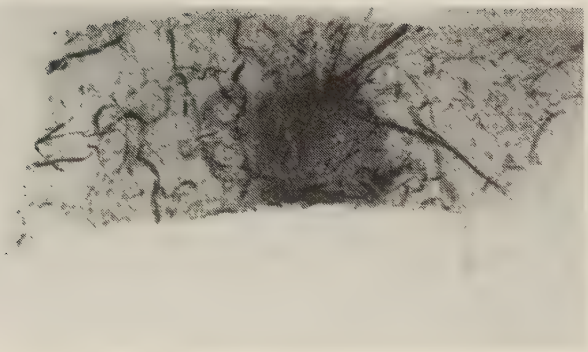

Abb. 54: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 9. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Starke Vaskularisierung jetzt im Bereich der Wunde. Die Gefäße sind vergröbert, erweitert und finden Kontakt zueinander.

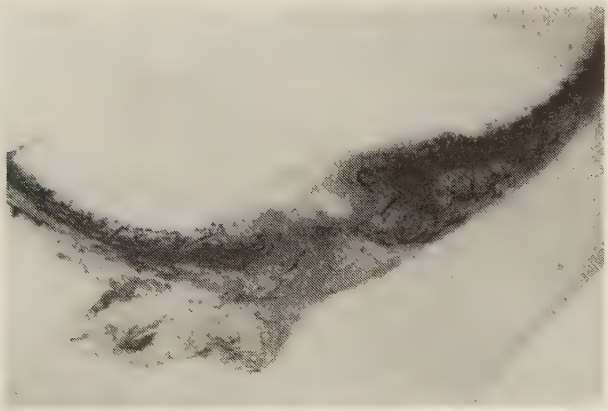

Abb. 55: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone am 9. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Magenwand insgesamt ist noch verdickt. Die größeren wundfernen Gefäße sind erweitert, zweigen sich dann baumartig auf. Hier haben Neubildungen stattgefunden. Die Schnittfläche wird mit kleineren Gefäßen überbrückt.

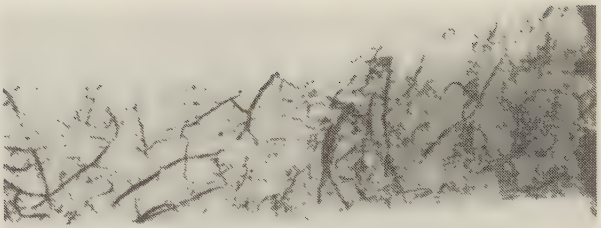

Abb. 56: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone am 14. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wunde befindet sich im rechten Drittel des Bildes. Die Gefäße sind hier vermehrt, z.T. noch vergröberte Gefäßstrukturen. Orthograd getroffene Mukosagefäße sind vorhanden. Es besteht kein Defekt.

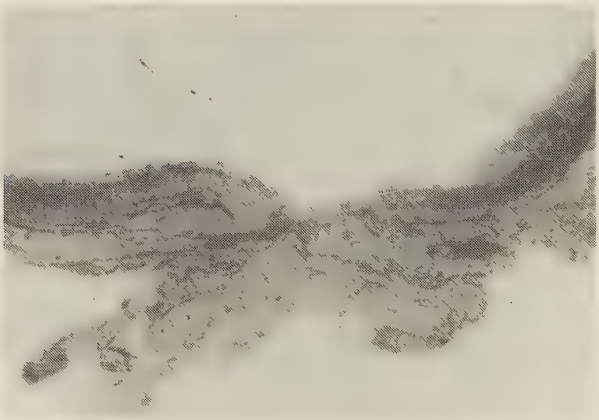

Abb. 57: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 14. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (.4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Beispiel für eine Defektheilung. Im Bereich der Submukosa starke Gefäße, die nicht mehr so geschlängelt verlaufen, sondern gerade direkt auf die Wunde zu. Sie brechen dann ab und geben kleinere Gefäße ab, die miteinander Kontakt haben. Die Mukosa hat sich neu gebildet und beginnt, den Defekt zu überbrücken. Gewebeneubildung in starkem Maße, auch vaskularisiert im Serosabereich.

Abb. 58: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der aglandulären Zone am 14. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Stark vaskularisierte Wundränder. Die Gefäße sind verplumpt, gehen aber gerade auf die Wunde zu. Sie sind nicht mehr so geschlängelt. Am Unterrand guter Kontakt, am Oberrand noch optisch leere Zone.

Abb. 59: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der aglandulären Zone am 14. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Ausgesprochen starke Vaskularisierung. Die Gefäße laufen direkt auf die Wunde zu und beschreiben dann einen Bogen in Richtung des Magenlumens. Es bestehen Anastomosen zwischen den großen Gefäßen.

Abb. 60: Mikroangiographische Aufsichtsaufnahme der glandulären Zone am 21. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Starke Vaskularisierung im Bereich der Wunde. Große Gefäße haben miteinander Kontakt gefunden, das Lumen der Gefäße ist nicht mehr so irregulär. Eine Neubildung der Schleimhaut scheint vorhanden zu sein. Vermehrt orthograd getroffene Gefäße.

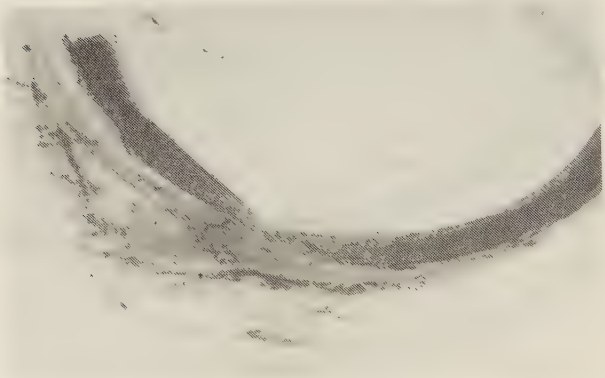

Abb. 61: Mikroangiographische Seitenansichtsaufnahme der glandulären Zone am 21. postoperativen Tag nach überstandenem Endotoxin-Schock (4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag). Gesamtvergrößerung: ca. 20fach. Die Wunde ist ausgesprochen stark vaskularisiert, die Gefäße sind noch erweitert. Die großen Gefäße haben durchgehend Kontakt. Ebenfalls hat die Mukosa untereinander schon Gefäßkontakt und hat sich neu gebildet, mit zwar noch unregelmäßigen Gefäßen, aber sie scheint gut vaskularisiert zu sein.

3.3.3 Mikroangiographie der Milz der Serie A

Da sich nach Durchsicht sämtlicher mikroangiographischer Aufnahmen der Milz in der Serie A an allen postoperativen Tagen keine Unterschiede in der Vaskularisation feststellen ließen, werden exemplarisch nur zwei Mikroangiogramme der Milz gezeigt.

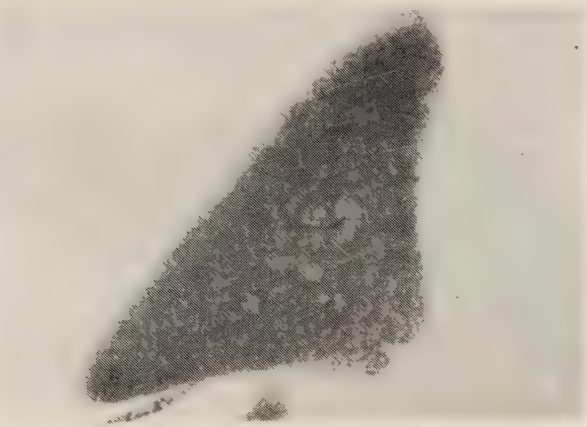

Abb. 62: Mikroangiographisches Bild der Milz im Querschnitt am 3. postoperativen Tag nach Gastrotomie und Laparatomie. Es wird die rote Pulpa dargestellt. Man kann große und kleine Gefäße gut voneinander unterscheiden. Mikrozirkulationsstörungen scheinen nicht vorhanden zu sein.

Abb. 63: Mikroangiographisches Bild, Beispiel für den 6. postoperativen Tag nach Gastromotie und Laparatomie. Die Milz insgesamt scheint etwas geschrumpft zu sein. Man kann die großen Gefäße gut erkennen. Die rote Pulpa ist ebenfalls ausreichend dargestellt.

3.3.4 Mikroangiographie der Milz der Serie B

Auch hier werden nur zwei mikroangiographische Beispiele der Milz nach überstandenem Endotoxinschock aufgezeigt, da sämtliche Aufnahmen im wesentlichen gleich sind.

Abb. 64: Mikroangiogramme der Milz am 3. postoperativen Tag nach Gastrotomie und Laparatomie und 4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal am OP-Tag. Die Milz ist nur zur Hälfte durchblutet. Die Gefäße sind geschlängelt, verplumpt und erweitert in dem noch perfundierten Anteil. Das Bild scheint einem Milzinfarkt zu entsprechen.

Abb. 65: Beispiel für die Milz am 14. postoperativen Tag nach Endotoxin-Schock. Hier zeigen sich große Gefäße, die sich in kleine Gefäße aufzweigen. Die rote Pulpa wird z.T. überhaupt nicht angefärbt. Da diese Bilder sich nahezu konstant wiederholen, kann es sich hier nicht um ein Artefakt handeln.

3.3.5 Mikroangiographie der Leber der Serie A und Serie B

Im folgenden sieht man zwei Abbildungen der Leber mit und ohne erfolgtem Endotoxinschock. Bei der Durchsicht sämtlicher Mikroangiogramme konnte man hier keine wesentlichen Unterschiede erkennen.

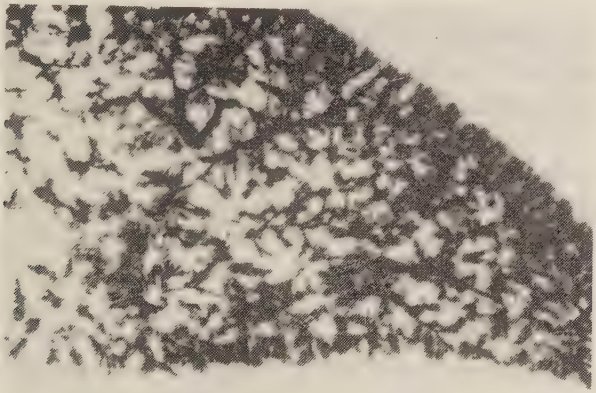

Abb. 66: Mikroangiogramm der Leber am 3. postoperativen Tag nach Gastrotomie und Laparatomie. Man sieht, wie sich die großen Gefäße gut mit Kontrastmittel anfüllen, auch die Feinverzweigung bis hin zu den Kapillaren. Mikrozirkulationsstörungen sind nicht vorhanden.

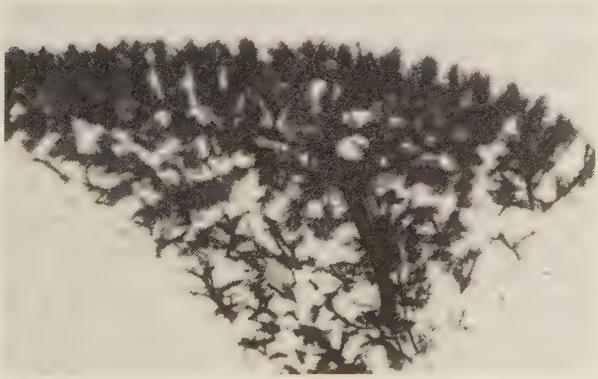

Abb. 67: Mikroangiogramm der Leber am 3. postoperativen Tag nach Gastrotomie und Laparatomie und 4 mg/kg KG E. coli-Endotoxin intraperitoneal. Insgesamt kann man bei der Durchsicht sagen, daß eine vermehrte Blutfülle der Leber vorliegen wird. Die Gefäße färben sich kräftiger an. Mikrozirkulationsstörungen sind aber nicht zu erkennen.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.1 Makroskopische Veränderungen

Makroskopisch fand man bei den Tieren der Seric B im Vergleich zu denen der Serie A Peritonitiden, Abszesse und vermehrt Adhäsionen im Magen-Darm-Bereich.
Obwohl es Nahtinsuffizienzen an der Gastrotomiewunde der Serie B gab, wurde keine freie Perforation gesehen, da sie stets durch Serome, großes Netz oder Milz abgedeckt waren, so daß man die vorgefundenen Peritonitiden eher auf die Endotoxingabe zurückführen kann.
Diese Veränderungen sind in erster Linie auf eine herabgesetzte Immunabwehrlage zurückzuführen. Die ebenfalls in Serie B aufgetretenen Hämorrhagien sind als Gerinnungsstörungen infolge des Schocks zu werten.

4.2 Körpergewicht

Beim Vergleich des Gewichtsverhaltens in beiden Serien waren deutliche Differenzen zu finden. Während in Serie A (ohne Endotoxin) bis zum 9. postoperativen Tag alle Tiere ihr ursprüngliches praeoperatives Gewicht wieder erreicht bzw. deutlich überschritten hatten, ist dies bei Serie B (mit Endotoxin) erst ab dem 14. postoperativen Tag erreicht. Selbst am 21. postoperativen Tag ist bei den Tieren der Serie B eine deutlich geringere Gewichtszunahme, durchschnittlich 52 g (Serie B), gegenüber durchschnittlich 88 g (Serie A), zu verzeichnen.

Vergleicht man die einzelnen postoperativen Tage untereinander, so sieht man an fast allen Tagen eine deutliche Differenz (siehe Abb. 69).
Ähnliche Angaben finden sich auch in der Literatur (53).

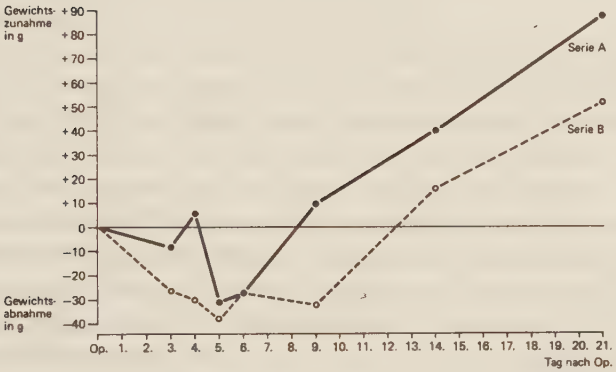

Abb. 69: Gewichtszu- und -abnahme in g (Mittelwert $\bar{x}$) an den verschiedenen postoperativen Tagen. Ein Vergleich der Serie A mit Serie B.

In der Literatur wird der Einfluß des Gewichts auf die Wundheilung unterschiedlich beurteilt. Einerseits wird ein Zusammenhang verneint (44), andererseits soll ein Gewichtsverlust von über 34 % zu einer Wundheilungsverzögerung führen (29).

4.3 Mikroangiographie

Als Ergebnis der Mikroangiographie kommen sowohl in der Seitenansicht als auch in der Aufsicht die kleinen Arterien und Arteriolen sowie das feine Kapillarnetz durch eine gute Kontrastierung zur Darstellung. Im folgenden soll nun der Heilungsverlauf der Gastrotomiewunde anhand der Vaskularisation zunächst in der Kontrollgruppe (Serie A), danach in der Endotoxingruppe (Serie B) diskutiert werden.

4.3.1 Normaler Heilungsverlauf (Serie A)

Bis zum 5. postoperativen Tag sieht man im Bereich der Anastomose eine komplette Unterbrechung der Vaskularisation. Die Gefäße nahe der Anastomose sind geschlängelt und dilatiert, sie wirken verplumpt. Dies dürfte in erster Linie auf eine durch Histamin, 5-Hydroxytryptamin und Bradikinin ausgelöste Gefäßdilatation und Permeabilitätssteigerung zurückzuführen sein (36, 46). Damit ist eine Voraussetzung für die Steigerung des Zellstoffwechsels, d.h. Vermehrung und Wachstum und damit rasche Ausbildung des Granulationsgewebes gegeben. Es werden adventitielle Zellen aktiviert und Fibrozyten zu Fibroblasten umgewandelt (8, 11, 19).
Zwischen dem 6. und 9. postoperativen Tag zeigt sich bei allen operierten Tieren ein gleichförmiges Bild: Die Gefäße beginnen von den Seiten aufeinander zuzuwachsen und in den meisten Fällen ist der Defekt überbrückt. Die Gefäße bilden ein grobes, knäuelförmiges Netz, das von beiden Seiten der Anastomose aufeinander zuwächst. Die Gefäße im Anastomosenbereich sind immer noch deutlich verplumpt. Wie auf der Seitenansicht zu sehen ist, ist die Gefäßvermehrung in der Submukosa lokalisiert. Diese Gefäßvermehrung ist die Grundlage für die Ausbildung von Granulationsgewebe. Eine Reparatur der Mukosa ist noch nicht zu erkennen.

Bis zum 14. postoperativen Tag sieht man eine Rückbildung der knäuelartigen Gefäßdichte im Anastomosenbereich. Die Gefäße sind zwar immer noch verplumpt, verlaufen aber nicht mehr so geschlängelt, sondern mehr geradlinig und überbrükken den Wundspalt. Die Anastomosenregion ist schmaler geworden und eine Vaskularisation der Mukosa in diesem Bereich ist vorhanden. Man erkennt dies besonders an den orthograd getroffenen Gefäßen auf den Aufsichtsaufnahmen. Auf den Seitenansichtsaufnahmen sieht man die Überbrückung des Defektes mit Mukosa.
Bis zum 21. Tag schreitet die Restitutio ad integrum weiter voran, d.h. die Herstellung der ursprünglichen Verhältnisse anstelle der reinen Defektüberbrückung. Die vollkommene Wiederherstellung benötigt jedoch wesentlich mehr Zeit. Daher erkennt man noch bei allen Tieren vermehrte und verdickte Gefäße, besonders in der Submukosa.
Obgleich die Knäuelbildungen und kolbig aufgetriebenen Gefäße nicht mehr vorhanden sind, so sieht man doch im Bereich der Anastomose eine im Vergleich zur übrigen Magenwand verstärkte Vaskularisation des Gewebes. Im Mucosabereich ist der Wundspalt jedoch nahezu vollständig überbrückt.
Zusammenfassend kann man sagen, daß man auf den mikroangiographischen Bildern deutlich die Rolle des Blutgefäßsystems bei den reparativen Vorgängen für die Wundheilung erkennen kann.

4.3.2 Heilungsverlauf der Serien B (Endotoxinschockgruppe)

Bis zum 5. postoperativen Tag sieht man bei fast allen Tieren eine wesentlich stärker ausgeprägte avaskuläre Zone zwischen den beiden Wundrändern. Die Schleimhaut ist hyperämisch und die Wand ist insgesamt stärker verdickt. Man sieht deutlich vermehrte und sehr dilatierte Gefäße, die nicht nur an den Wundrändern verplumpt sind, sondern auch in den wundfernen Gewebsanteilen. Bei fast allen Tieren der Endotoxinschock-Serie sieht man, daß die größeren Gefäße unregelmäßig mit Kontrastmittel gefüllt sind. Dies spricht für eine intravasale Thrombenbildung.
Auch am 6. postoperativen Tag ist der Wundspalt noch deutlich zu erkennen und die Wundränder sind noch stark verdickt. Die Gefäße brechen immer noch abrupt ab und Gefäßanastomosen sind nur spärlich vorhanden.
Am 9. postoperativen Tag finden die Gefäße schließlich Anschluß aneinander und die Schleimhaut beginnt mit der Überbrückung des Wundspaltes. Obgleich Neubildungen von Gefäßen stattgefunden haben, ist immer noch eine relativ starke Erweiterung der größeren Gefäße vorhanden, als ein reaktiver Versuch, vermehrt Blut und Sauerstoff in die defekte Region zu bringen. Erst am 14. postoperativen Tag hat die Mukosa den Defekt überbrückt. Die Gefäße verlaufen mehr gestreckt auf den Wundbereich zu, brechen dann immer noch ab und geben kleinere Gefäße in den Defekt ab.
Am 21. postoperativen Tag sieht man keine wesentlichen Unterschiede mehr zu dem Heilungsverlauf bei den Tieren der Kontrollgruppe.

4.3.3 Diskussion des Gesamtergebnisses

Eine gute Wundheilung ist für den Erfolg einer Operation eine wichtige Voraussetzung.
Zu den schwersten chirurgischen Komplikationen nach intraabdominellen Eingriffen zählt die bakterielle Infektion und die damit verbundene auch heute noch hohe Letalität von 50 - 80 % (41).
Eine der häufigsten Ursachen des septischen Schocks ist die Peritonitis, die hauptsächlich durch Keime der normalen intestinalen Flora hervorgerufen wird. Als häufigster Keim tritt hierbei E. coli auf. Dessen antigene Wirkung beruht auf den Endotoxinen,das sind hochmolekulare Komplexe, deren toxische Komponente eine Polysaccharidgruppe ist (siehe Kap. 1.4.2). Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit der septische Schock durch intraperitoneale Applikation von Endotoxinen induziert.
Vergleicht man die Ergebnisse der Serie A mit denen der Serie B, so kann man feststellen, daß die Wundheilung nach überstandenem Endotoxinschock mit einer erheblichen Veränderung der Revaskularisation einhergeht. Es handelt sich dabei weder um eine sekundäre Wundheilung noch um eine reine Verzögerung der Vaskularisation. Das heißt, das mikroangiographische Bild des 6. postoperativen Tages im normalen Heilungsverlauf entspricht nicht dem des 9. oder 14. postoperativen Tages nach überstandenem Endotoxinschock.
Die Wundheilung nach einem Endotoxinschock findet in Form einer Defektüberbrückung statt. Die gefäßleere Zone im Bereich des Wundspaltes ist wesentlich größer und dieser optisch leere Raum wird erst in einer relativ späten Phase, so ab dem 9. postoperativen Tag, revaskularisiert. Dabei geht die Vaskularisation über eine Neubildung von Gewebe im Serosabereich vonstatten. Diese Beobachtung konnte bei allen Anastomosen der Serie B gemacht werden. Es gibt folgende Möglichkeit der Interpretation: Einmal muß man davon ausgehen, daß der avaskuläre Gewebsspalt mit Fibrin und Gewebstrümmern ausgefüllt ist. Das Fibrin wird normalerweise über die Fibrinolyse und die Gewebstrümmer durch chemotaktisch angelockte

Granulozyten und Makrophagen per Phagozytose beseitigt. Dieser Prozeß ist im Endotoxinschock offensichtlich verlangsamt. Entweder ist diese Verlangsamung durch Endotoxinschädigung von Makrophagen oder durch lokale Ischämie bedingt, und es können dadurch die entsprechenden Phagozyten nicht ausreichend genug an den zu überbrückenden Defekt gebracht werden. Literaturhinweise, die man zur Interpretation hinzuziehen könnte, wurden nicht gefunden. Mit Hilfe der Mikroangiographie wurde somit eine entscheidende Veränderung der Vaskularisation im Wundbereich für die Wundheilung nach Endotoxinschock nachgewiesen.
Ein weiterer Schritt wäre es, die zellulären Veränderungen an der Wunde nach Endotoxinschock histologisch zu untersuchen, um so detailliertere Kenntnisse über Wundheilungsstörungen nach überstandenem septischen Schock zu erlangen und damit besser therapieren zu können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden in dieser Arbeit anhand von mikroangiographischen Gefäßdarstellungen von Gastrotomiewunden bei Ratten die Wundheilung unter aseptischen und septischen Bedingungen untersucht.
Bei 66 Sprague-Dawley-Ratten wurden in der aglandulären und glandulären Zone des Magens je eine Gastrotomiewunde chirurgisch gesetzt. Einer Serie B wurde intraperitoneal E. coli-Endotoxin appliziert, die andere Serie A diente als Kontrollgruppe.
Jeweils am 3., 4., 5., 6., 9., 14. und 21. postoperativen Tag wurden die Tiere mikroangiographiert, um so die Wundheilung anhand des Gefäßverhaltens studieren zu können.
Es wurden außerdem die Milz und die Leber angiographisch mituntersucht. Bei der Untersuchung der Milz zeigten sich an den verschiedenen postoperativen Tagen der Serie A bei regelmäßiger Perfusion keine wesentlichen Unterschiede.
In der Serie B sieht man bei ca. 90 % der Tiere eine durch Mikrothromben ausgelöste Infarzierung der Milz und Minderperfusion.
Die Mikroangiographie der Leber zeigte keine Perfusionsunregelmäßigkeiten bzw. Perfusionsausfälle. Bei den Tieren der Serie B konnte man lediglich eine vermehrte Blutfülle der Leber sehen.
Als Ergebnis zeigte sich auf den mikroangiographischen Aufnahmen der Serie B, nach überstandenem Endotoxinschock, nicht nur eine verzögerte Wundheilung, sondern auch eine veränderte Revaskularisation der Gastrotomiewunden. Der avaskuläre Gewebsspalt ist wesentlich größer und bleibt länger erhalten. Die Gefäße wachsen nicht, wie es bei einer einreihigen Naht auf Stoß üblich ist, direkt durch die Wunde, sondern die Vaskularisation geschieht wie bei einer sekundär heilenden Wunde. Sie geht über eine Neubildung vom Serosagewebe aus und verläuft nach 21 Tagen wie bei primärer Wundheilung weiter.

6. LITERATUR

1. ABDULLA, W.; G. WITZKE; R. FREY:
Der Endotoxinschock: Pathomechanismen und Empfehlungen zur Therapie.
Sonderdruck aus: Der Arzt im Krankenhaus und Gesundheitswesen, Heft 3 (1980)

2. BAER, U.:
Die Heilung der Enteroanastomose im bestrahlten Rattenkolon in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand nach der Bestrahlung.
Habilitationsschrift, Chirurgie, Klinikum Steglitz FU Berlin, 1982

3. BARCLAY, A.E.; F.H. BENTLEY:
The Vascularisation on the Human Stomach. A preliminary Note on the Shunting Effect of Trauma.
Gastroenterology 12, 177-183 (1949)

4. BARLOW, T.E.; F.H. BENTLEY; H.D. WALDER:
Arteries, Veins and Arteriovenous Anastomoses in the Human Stomach.
Surg. Gynec. Obstet. 93, 657-671 (1942)

5. BAUKNECHT, K.-J.:
Wundheilung im Endotoxinschock.
Habilitationsschrift, Chirurgie, Klinikum Steglitz FU Berlin, 1984

6. BERGER, H.G.; E. KRAAS; R. BITTNER:
Endotoxinschock: Erkennung und Behandlung.
Langenbecks Arch. Chir. 352, 307-310 (1980)

7. BELLMANN, S.; A. ENGSTRÖM:
Microangiography.
Acta radiol. scand. 38, 98-110 (1953)

8. BLOCK, W.:
Aktuelle Fragen bei Störungen der Wundheilung.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 289, 42-59 (1958)

9. BOHATYRTSCHUK, F.:
Über die Ergebnisse der Mikroröntgenographie.
Acta radiol. scan. 25, 351-364, 1944

10. BOHATYRTSCHUK, F.:
Die Fragen der Mikroröntgenographie.
Fortschr. Röntgenstr. 65, 253-261 (1942)

11. BOHNERT, A.; J. FREIMUTH:
Tierexperimentelle Untersuchung über die Wundheilung unter F-XIII-Substitution und nach Endotoxingabe.
Diss. Chir. Klin. u. Poliklin. Klinikum Steglitz FU Berlin, 1982

12. BOIVIN, A.:
Bacteries et Virus.
Presses Universitaires de France, Paris (1941)

13. BRAUDE, A.I.; E. ZIEGLER; J.A. Mc CUTCHAN:
Antiserum treatment of gram-negative bacteremia.
Schweiz med. Wschr. 108, 1872-1876 (1978)

14. BRAUDE, A.I.; E.J. ZIEGLER; J.A. Mc CUTCHAN; DOUGLAS; HERNDON:
Immunization Against Nosocomial Infection.
Am. J. Med., Vol. 70, 463-466 (February 1981)

15. CHANG, C.H.; B. TREMBLY:
Microangiographic studies of kidney and brain in animals: technical aspects.
Yale Journ. of Biology and Medicine, 33, 451-457 (1961)

16. COHRS, P.; R. JAFFE; H. MEESEN:
Pathologie der Laboratoriumstiere.
Erster Band (Springer Verlag Berlin 1958)

17. COTTIER, H.:
Pathogenese - Ein Handbuch für die ärztliche Fortbildung.
(Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1980)

18. ECKERT, P.:
Septischer Schock.
Klinikarzt 10, 634-643 (1981)

19. EDER, M.; P. GEDIGK:
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologische Anatomie.
Springer Verlag Berlin, 30. Auflage (1977)

20. GAMBEE, L.P.:
A single layer open intestinal anastomosesis applicable to the small as well as the large intestine.
West. J. Surg. 59, 1 (1951)

21. GIERHAKE, F.W.; R. JOHANNSEN, R. STÖCKER; L. RICKMEYER; K.P. EBERT; W. MEIER-HOEPFEL; I. MEIER-HOEPFEL:
Immunsuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzung.
Immunität und Infektion 3 (3), 116-123 (1975)

22. GÖTHMAN, L.:
The normal Arterial Pattern of the Rabbits Tibia. A microangiographic study.
Acta chir. scand. 120, 201-210 (1960)

23. GÖTHMAN, L.:
Local Arterial Changes Caused by Surgical Exposure and the Application of the Encircling Wires (Cerclage) on the Rabbits Tibia. A Microangiographic Study.
Acta chir. scand. 123, 9-16 (1962)

24. GORMUS, G.J.; R.B. GRANDALL; J.W. SHANDS:
Endotoxinstimulated spleen cells: Mitogenesis, the occurrence of the C_3 receptor, and the production of immunglobulin.
J. Immunol. 112 (2), 770-775 (1974)

25. GOTTRUP, F.:
Healing of incisional wound in stomach and duodenum - A biochemical study.
Amer. J. Surg. 140, 296-301 (1980)

26. GREEN, E.C.:
Anatomy of the rat.
(Hafner Publishing Company, New York 1968)

27. HASTINGS, J.C.; W. van WINKLE; E. BARKER; D. HINES; W. NICHOLS:
Effect of suture materials on healing wounds of the stomach and colon.
Surg. Gynec. Obstet. 140, 701-707 (1975)

28. HEBEL, R.; M.W. STROMBERG:
Digestive system.
In: Anatomy of the laboratory rat, p. 43
(Williams and Wilkins, Baltimore 1976)

29. HENNEBERG:
Der septische Schock.
DÄB 3, 130-133 (1980)

30. HERNANDEZ-RICHTER, H.J.; H. STRUCK:
Die Wundheilung.
(Thieme Verlag, Stuttgart 1970)

31. HERZOG, B.:
Zur Nahttechnik der Darmanastomosen.
Langenbecks Arch. Chir. 333, 1-5, 1977

32. HUTH, K.; H. RUWISCH; F.W. SCHMAHL; G. BLÜMEL; B. URBASCHEK:
Histamin als Mediator der Endotoxininduzierten und der posttraumatischen Hyperlipoproteinämie.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 36, 319-324 (1970)

33. IRVIN, T.T.; J.C. GOLIGHER:
Aetiology of disruption of intestinal anastomoses.
Brit. J. Surg. 60 (6), 461-464 (1973)

34. JOHN, St.:
Die Enteroanastomose: Eine mikroangiographische Studie.
Habilitationsschrift Berlin, 1975

35. KOSLOWSKI, L.:
Wundentstehung - Wundheilung - Wundbehandlung.
In: Koslowski, L.; W. Irmer, K.A. Buske:
Lehrbuch der Chirurgie.
(Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1978)

36. KÜHNAU, J.:
Biochemie der Wundheilung.
In: Wundheilung und Wundnaht.
Symposium, veranstaltet am 8. Januar 1966 in Bad Homburg.
(Urban und Schwarzenberg, München 1967)

37. LANGER, S.; R. HABERLAND:
Der Heilungsverlauf der Dickdarmanastomose in Abhängigkeit vom Ausmaß der Gefäßskelettierung.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. 247-252 (1976)

38. LASCH, H.G.:
Der septische Schock: Klinik und Therapie.
Med. Welt 30 (16), 591-595 (1979)

39. LERNER, R.G.; R. GOLDSTEIN; G. CUMMINGS:
Endotoxin induced disseminated intravascular neutrophil production of tissue factor.
Thromb. Res. 11, 253-261 (1977)

40. LIVADITIS, A.; B. IVEMARK:
Esophageal Anastomosis in Piglets.
Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 3, 174-180 (1969)

41. LUNDSGAARD-HANSEN, P.:
Pathophysiologie und Therapie des septischen Schocks.
Fortschr. Med. 93 (10), 469-474 (1975)

42. Mc GRATH, J.M. und G.J. STEWART:
The effect of endotoxin on vascular endothelium.
J. Exp. Med. 129, 833-848 (1969)

43. Mc LEDINGHAM, A.:
Septic shock.
Brit. J. Surg. 62, 777-780 (1975)

44. MERKLE, P.; H. BIGGEL; L. CLAES:
Untersuchungen zur Beeinflussung der Wundheilung durch Mangel an essentiellen Fettsäuren.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum expl. Klin. Forsch. 243-245 (1979)

45. NOCKEMANN, P.F.:
Die chirurgische Naht.
(Thieme Verlag, Stuttgart 1980)

46. OEHLERT, W.:
Die Zellneubildung im Epithel und im Granulationsgewebe bei der Wundheilung.
In: Wundheilung und Wundnaht.
Symposium, veranstaltet am 8. Januar 1966 in Bad Homburg.
(Urban und Schwarzenberg, München 1967)

47. ROBERT, A.:
Proposed terminology for the anatomy of the rat stomach.
Gastroenterology 60, 344 (1971)

48. SCHOEFL, G.I.; G. MAJNO:
Regeneration of blood vessels in wound healing.
In: Advances in Biology of Skin 5, 173 (1964

49. SCHWAIGER, M.:
Postoperative Peritonitis.
Langenbecks Arch. Chir. 347, 411 (1978)

50. SILL, V.:
Pathophysiologie des septischen Schocks bei Peritonitis.
Chirurg 47 (6), 305-307 (1976)

51. STRECKER, E.P.; B. DÜMMLER, C.-P. ADLER; G. KAUFFMANN; D. BERG; I.-J. ROTH:
Angiographische Untersuchungen am Billroth-II-resezierten Magen mit besonderer Berücksichtigung der Gastrojejunostomie.
Fortsch. Röntgenstr. 128, 568-572 (1978)

52. TEMPLE, W.J.; J. VOITK; C.F.T. SNELLING; J.S. CRISPIN:
Effect of nutrition, diet and suture material on long term wound healing.
Ann. Surg. 182 (2), 93-97 (1975)

53. URBASCHEK, B.:
Zur pathophysiologischen Bedeutung der Endotoxine.
Fortschr. Med. 93, 1067-1071 (1975)

54. URBASCHEK, B.; R. URBASCHEK:
The inflammatory response to endotoxins.
Bibl. Anat. 17, 74-104 (1979)

55. WESTPHAL, O. and K. JANN:
In: R.L. Whistler (ed.): Methods in Carbohydrate Chemistry Vol. V, p. 83
(Academic Press, New York 1965)

D A N K S A G U N G

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Häring.

Für die Hilfe bei der Aufarbeitung und Herstellung der Präparate bedanke ich mich bei Herrn Dr. Sigismund (Chefarzt des Pathologischen Institutes des St. Josef-Krankenhauses).

Für die Mithilfe bei der Herstellung der Mikroangiogramme danke ich Frau Ilgmann im Institut für Veterinär-Pathologie.

Herrn Dr. med. Klaus-Jürgen Bauknecht danke ich besonders für die vielfältige Anregung und hilfreiche Unterstützung während der Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei all denjenigen, die ebenfalls zu einer reibungslosen Durchführung der Arbeit beigetragen haben, bei den Assistentinnen im chirurgischen Forschungslabor, den Tierpflegerinnen und Tierpflegern sowie der Fotoabteilung im Klinikum Steglitz.

L E B E N S L A U F

Name:	Eva Mitsch
Geburtsdatum:	22.05.1950
Geburtsort:	Frankenthal
Eltern:	Peter und Anneliese Mitsch, geb. Straub

Schule:

1957 - 1961	Volksschule Frankenthal
1961 - 1969	Gymnasium Frankenthal/ Friedrichshafen
Juni 1969	Abitur

1. Studium:

1969 - 1972	Erziehungswissenschaftliche Hochschule Worms
Oktober 1973	1. Staatsexamen für das Lehramt an Grund- und Hauptschulen
Mai 1975	2. Staatsexamen für das Lehramt

2. Studium:

1977 - 1984	Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
25. Mai 1984	Approbation

Berufliche Tätigkeit:

1973 - 1977	als Lehrerin
seit 01.06.1984	als Assistenzärztin in der Strahlenklinik und Poliklinik im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen